

Врз основа на член 114-а од Законот за здравствената заштита ("Службен весник на Република Македонија", бр. 38/91, 46/93, 55/95, 10/04, 84/05, 111/05, 65/06, 5/07, 77/08, 67/09 и 88/10), министерот за здравство донесе

## **Упатство за начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на неонаталните конвулзии**

### **Член 1**

Со ова упатство се пропишува начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на неонаталните конвулзии.

### **Член 2**

Начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на Третманот на неонаталните конвулзии е даден во Прилог 1, кој е составен дел на ова упатство.

### **Член 3**

За секој поединечен случај, по сопствена оценка, докторот може да отстапи од одредбите на ова упатство во секоја фаза од третманот на пациентот, со соодветно образложение за потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот.

Потребата за отстапување и оценката од став 1 на овој член од страна на докторот соодветно се документира во медицинското досие на пациентот.

### **Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“, а ќе се применува две години од денот на неговото влегување во сила.

**МИНИСТЕР**  
д-р Бујар ОСМАНИ

## Третман на неонаталните конвулзии

### ВОВЕД

Неонаталните конвулзии се пароксизмални нарушувања на невролошката функција од бехавиорален, моторен и автономен тип.<sup>1</sup> Неонаталните конвулзии може да се само клинички манифестни (без корелација со електроенцефалографскиот (ЕЕГ) наод), електроклинички (клинички манифестни и поврзани со ЕЕГ наодот) или електрографски (без клиничка манифестација).<sup>2</sup>

Неонаталните конвулзии најчесто се манифестација на невролошко заболување, а многу ретко се идиопатски и прогнозата им зависи од причината која што ги предизвикува.<sup>1,3,4</sup> Не секогаш е 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 која што 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. Сепак, постои консензус дека неонаталните конвулзии би требало да се третираат, посебно ако се зачестени, пролонгирани и имаат неповолен ефект на кардиореспираторната функција. Постојат многу малку клинички студии за ефикасноста на антиконвулзивите во третманот на неонаталните конвулзии.<sup>5,6,7</sup> Тие покажуваат дека постои делумна супресија на клинички манифестните конвулзии со перзистентност на абнормална ЕЕГ активност во значителен број на случаи (>1/3).<sup>2,5,8,9,20</sup> Сепак, не е познато каква е значајноста на електричните конвулзии.

### ЗАЧЕСТЕНОСТ

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.<sup>1,11</sup>

Клинички манифестните конвулзии се јавуваат во 0,5-3/1000 живородени деца родени во термин.<sup>3,11,12</sup> Зачестеноста е повисока кај предвремените раѓања, каде изнесува 10-15/1000 живородени деца.<sup>3,4,12,13,35</sup>

Електрографските (клинички silentни) конвулзии се без позната зачестеност, но се мисли дека се почесто врзани за недоносените новороденчиња.<sup>3,14,15</sup>

## ПОСЛЕДИЦИ

### КРАТКОТРАЈНИ

Пролонгираните конвулзии може да доведат до кардио-васкуларно нарушување. Кога да 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

Кај долготрајните последици прогнозата зависи од:

- Етиологијата на конвулзиите<sup>1,3,4,16,17</sup>
- Невролошкиот наод: Перзистентни невролошки абнормалности се поврзани со лош исход.<sup>4,17</sup>
- Гестациската возраст.<sup>1,3</sup>
- Карактеристиките на конвулзиите: Зголемена веројатност за неповолен/лош исход е поврзана со:
  - Типот на конвулзиите; суптилни, генерализирани или два или повеќе типа на конвулзии.<sup>2,16</sup>
  - Пролонгирани или лошо контролирани конвулзии.<sup>4,17,18</sup>
  - ЕЕГ наод: Ако постои перзистентно ниско напонско или супримирано ЕЕГ трасе, поврзано е со лош невролошки исход во 65-90%.<sup>4,14,15,17</sup>

Долготрајниот исход зависи од етиологијата на конвулзиите и е со повисока инциденција кај недоносените. Долготрајниот исход на неонатални конвулзии вклучува:

- Морталитет.<sup>1,2,3,4,13,15,16,18</sup>
- Пост-неонатални конвулзии.<sup>3,4,15,16,17,18</sup>
- Неповолен невролошки исход со когнитивни промени<sup>16,19,20</sup>, развојни нарушувања<sup>3,4,37</sup> и церебрална парализа<sup>3,4,13,14,16,37</sup> постои во 20-40% од доносените<sup>1,3,37</sup> и дури 75% од недоносените деца.<sup>3</sup>

## ДИЈАГНОЗА

**Клиничка:** Повеќето типови на неонатални конвулзии можат да се препознаат клинички, но дијагнозата може да биде неточна без ЕЕГ потврда.

**Табела 1:** Типови на клинички манифестни конвулзии

Тип на конвулзии	Зачестеност <sup>1,3,16</sup>	Физички карактеристики	ЕЕГ активност
Суптилни	Најчести (50 – 75%)	<b>ОРОФАЦИЈАЛНИ:</b> Правење на гримаси, цваќање, млацќање, трепќање, нистагмус, фиксиран поглед. <b>ДВИЖЕЊА ОД СТРАНАНА ЕКСТРЕМИТЕТИ:</b> пр. возење велосипед, боксерски став <b>АВТОНОМНИ:</b> нестабилен крвен притисок, тахикардија, централна апнеа	Често не се во корелација со ЕЕГ, но ЕЕГ промените најчесто ги следат очните промени
Клонични	23 – 40%	Повторувачки движења кои не можат да бидат супримирани ако се држи екстремитетот Фокални или генерализирани ДДг.: Тремор	Добро корелираат со ЕЕГ
Тонични	2 – 23%	Состојба на постојана вкочанетост на екстремитетите или на телото или нистагмус Генерализирани или фокални (поретки)	Фокални: обично се абнормални Генерализирани: обично не корелираат со ЕЕГ
Миоклонични	8 – 18%	Имаат тенденција да се јават на флексорната мускулатура како брзи изолирани движења Фокални, мултифокални или генерализирани ДДг.: Бениген миоклонус во сон	Варијабилна  Фокални: често се со нормално ЕЕГ

## ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА:

- Тремор
  - не е врзан со очни движења или автономен феномен
  - предизвикан е од стимулус или е спонтан
  - може да се прекинат со држење на екстремитетот
- Бенинген неонатален миоклонус во сон
  - се јавува во тек на РЕМ-фаза/фаза наактивен сон
  - не реагира на стимулус

## Етиологија на неонаталните конвулзии: <sup>3,16</sup>

Главни причини се:

1. Хипоксично-исхемична енцефалопатија (ХИЕ) 50%
2. Интракранијална хеморагија (ИКХ) (11%): субарахноидална (почесто кај доносени деца), субдурална (кај доносени деца со потешко породување) и пери/ интравентрикуларна (недоносени деца)
3. Церебрален инфаркт (10%): доносени деца
4. Конгенитални структурни абнормалности на централниот нервен систем (ЦНС)/кортикална дисплазија. (6%)
5. Интракранијална инфекција (2%): почесто при менингитис

Поретки причини се:

1. Вродени грешки во метаболизмот
2. Електролитни нарушувања: хипогликемија, хипокалцемија, хипомагнезијемија, хипер и хипонатремија
3. Дефицит на пиридоксин
4. При откажување од медикаменти
5. Траума: во тек на породување и намерна повреда
6. Бениген фамилијарен синдром на неонатални конвулзии; се наследува автозомно доминантно (АД), конвулзиите обично се јавуваат 2-иот или 3-от ден од раѓањето и престануваат по 6-тиот месец.
7. Бенигни идиопатски неонатални конвулзии: се јавуваат петтиот ден од раѓање
8. Непозната етиологија/идиопатска: 2-5%
9. Прогресивен епилептичен синдром во првата година од животот кој се јавува во неонаталниот период.

## НЕУРОИМИЦИНГ:

Не постојат посебни препораки во литературата што се однесува до неуроимицинг техниките за следење на конвулзиите, но затоа пак се базични во откривањето на етиологијата на истите.

- Компјутеризирано томографски (КТ) скен: најдобро е да се направи за детекција на калцификати и хеморагија во акутниот период
- Магнетна резонанција (МР): би се вовела штом би станала поисплатлива.
- ЕЕГ: Клинички манифестните конвулзии честопати тешко се дијагностицираат и кај нив постои недоволно усогласување меѓу клинички евидентните конвулзии и електрички конвулзии кои се презентираат при ЕЕГ мониторинг.<sup>2,10,14,16,21</sup> Затоа, кај сите новородени деца со клинички манифестни конвулзии потребно е да се направи ЕЕГ.

## МЕНАЏМЕНТ

- **Итни постапки:**
  - Проценка на дишењето и перфузијата со реанимација доколку е потребно (*Види протокол за реанимација*)
  - Корекција на хипогликемијата, доколку постои. При тоа, треба да се провери нивото на гликоза во крвта и доколку постои хипогликемија да се ординира 2ml/kg IV 10% Dextrosa 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 тек на бременоста и породувањето, ризик факторите за хипогликемија и сепса, постоењето на фамилијарна историја за метаболни болести или конвулзивни нарушувања или постепено 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.

**Ако новороденото дете е на пост-интензивниот оддел, треба да се префрли на одделот за интензивна терапија.**

- **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:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$
  - Крвна слика

- Кранијален ултразвучен (УЗ) преглед: со цел да се исклучи постоење на туморозни формации на ЦНС, но истиот не е ефективен во откривањето на субдурални и епидурални крварења или идентификацијата на паренхимална повреда.

Понатамошните испитувања би зависеле од постоечката етиологија.

- Ацидо-базен статус (АБС)
- Хемокултура
- Лумбална пункција: за земање на примерок на церебро-спинална течност за микроскопска и културелна анализа. Наод на ниска гликемија сугерира бактериски менингитис. PCR иследување за Herpes virus.
- 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
- Неуроимидинг техники: КТ, МР

### **Неонатални конвулзии со позната етиологија треба да се третираат**

- Хипогликемија (*Види протокол за хипогликемија*)
- ХИЕ (*Види протокол за асфиксија*)
- ИВХ (*Види протокол за ИВХ*)
- Сепса (*Види протокол за бактериски инфекции*)
- Неонатален апстиненцијален синдром (*Види протокол за НАС*)
- Хипокалцемија: 10% Calcium gluconat (0,22 mmol Calcium/ml). Да се даде 0,44 – 0,88 mmol/kg/ден (2 - 4 ml/kg/ден 10% Calcium gluconat) како континуирана интравенска инфузија.<sup>22</sup>
- Хипомагнезијемија: 50% раствор на MgCO<sub>4</sub> (2 mmol/ml): Да се даде доза од 0,2 – 0,4 mmol/kg на секои 12 часа ИВ или ИМ.<sup>22</sup>
- Вродени грешки во метаболизмот (метаболопатии): Да се прекине исхраната, бидејќи истата може да биде причина за конвулзии и енцефалопатија. Да се вклучи интравенски раствор. Се препорачува консултација со педијатар супспецијалист за метаболопатии.

- **Антиконвулзивни лекови:**

- Идикација за третман на клинички манифестни конвулзии:<sup>23</sup>
  - Пролонгирани > траат повеќе од 3 мин
  - Повторувачки > повеќе од 3 напади во текот на 1 час
  - Придружени се со кардио-респираторно нарушување.

## Терапија (види Табела. 2)

Да се започне со **phenobarbital**. Доколку конвулзиите не се контролираат со максимално ординирана доза на phenobarbital, се додава **phenytoin**.

- Во компаративните студии со phenobarbital и phenytoin најдено е дека и двата подеднакво се нецелосно ефикасни ако се користат самостојно или во комбинација за третман на неонатални клинички манифестни конвулзии.<sup>5, 24, 34</sup>
- Потребно е да се следи концентрацијата на лековите во крвта за да се одреди дозата на одржување поради варијабилната фармакокинетика на ова генерациска група.
- Ако комбинацијата од phenobarbital и phenytoin е неефикасна, тогаш опциите да се постигне целосна контрола на конвулзиите се ограничени. Во нашата пракса користиме **clonazepam** како лек од избор од трет ред, иако постојат мал број на докази за него.<sup>25</sup> Во еден од поновите извештаи<sup>36</sup> **lignocain-от** (или **lidocain-от**) се покажал посупериорен во однос на clonazepam-от и midazolam-от, но поради малиот број испитаници, овие резултати бараат понатамошни иследувања.
- Да се консултира педијатар-невролог.
- Тестот со **pyridoxine (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. Евидентирање на конвулзиите и нормализација на ЕЕГ наодот за неколку минути од интравенското ординирање на 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. Ординирањето на пиридоксин оди со следење на промените на ЕЕГ.<sup>26</sup>



**Табела 2: Антиконвулзивни лекови**

Антиконвулзив	Индикација за третман	Ударна доза	Доза на одржување	Друго
<b>Phenobarbital</b>	Времетраење на конвулзиите: $\geq 3$ мин или Зачестеност на конвулзиите: $\geq 3$ во текот на 1 час	20 mg/kg ИВ во текот на 30 минути  Ако иницијалната доза е неефективна, дополнителна доза од 5 – 10 mg/kg може да биде ординирана на секои 5 минути, до вкупна доза од 40 mg/kg	Во доза од 5 mg/kg ИВ или орално на секои 12 часа  Се започнува 24 часа по иницијалната доза	Терапевтско 40 – 130 $\mu\text{mol/L}$  Со кардио-респираторен мониторинг
<b>Phenytoin</b>	Неадекватен одговор на phenobarbital	20 mg/kg 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 $\mu\text{mol/L}$  Со кардио-респираторен мониторинг
<b>Clonazepam</b>	Неадекватен одговор на phenobarbital и phenytoin	Во доза од 0.025 mg/kg ИВ на час	Во доза од 0.025 mg/kg на секои 8 часа	Со кардио-респираторен мониторинг
<b>Pyridoxine</b>	Некупирачки конвулзии без позната етиологија	Во доза од 100 mg ИВ или ИМ на час (тест доза)	50 – 100 mg на ден, орално	Пиридоксински тест со ЕЕГ.

Во неонатолошката практика постои мало искуство за ефикасноста на употребата на други антиконвулзивни лекови (midazolam<sup>27</sup>, lignocaine<sup>24,28</sup> бензодиазепини<sup>29</sup>, lamotrigine<sup>30,31</sup>, carbamazepine<sup>32</sup> и valproate<sup>33</sup>) како втора линија на лекови во третманот на неонаталните конвулзии, чија ефикасност не е проучена во рамки на контролирани студии.

Терапијата со антиконвулзиви и одлуката за нејзино прекинување во целост е емпириска и би требало да се донесе индивидуално за секој пациент, земајќи ги предвид невролошкиот преглед, етиологијата на конвулзиите и ЕЕГ наодот.

## ПРЕПОРАКИ

- Да се прекине терапијата со антиконвулзиви штом конвулзиите се под контрола и невролошкиот преглед е нормален. Кај повеќето случаи ова се постигнува пред исписот на новороденото дете од болница. Студија од Шведска<sup>18</sup> покажала дека постои мала зачестеност на повторувачки конвулзии во текот на првата година кај децата (8%) кои биле испишани од болница без антиконвулзивна терапија.
- Во исписот на новороденото дете треба да има документирано дека истото имало неонатални конвулзии, неговиот невролошки статус, антиконвулзивната терапија, доколку истата не е исклучена пред исписот и препорака за следење на растот и развојот на новороденото дете со редовна контрола кај специјалист педијатар-невролог.

## КЛУЧНИ ТОЧКИ

Клучни точки	Ниво на доказ
Кај неонаталните конвулзии клиничкиот наод често не корелира со електроенцефалографскиот запис.	☆☆ 1, 2, 3, 4, 35
Електроенцефалографскиот наод како потврда за абнормални движења е основен во дијагностицирањето на неонаталните конвулзии и е единствено релеванно мерило за ефективност од антиконвулзивната терапија.	☆☆ 1, 2, 3, 4, 35
Phenobarbital-от и phenytoin-от имаат исто, но не и во целост ефективно дејство, ординирани поединечно или во комбинација.	☆☆☆☆☆ <sup>34</sup>
Прогнозата на неонаталните конвулзии најмногу зависи од нивната етиологија.	☆☆ 1, 3, 4, 16, 17