

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ НА НЕОНАТАЛНИТЕ КОНВУЛЗИИ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинско згрижување на неонатални конвулзии.

Член 2

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

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување на неонатални конвулзии 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 медицинското згрижување, 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 начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот на неонаталните конвулзии („Службен весник на Република Македонија“ бр. 168/10).

Член 5

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

Бр. 07- 5212/2
07 ноември 2012 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

НЕОНАТАЛНИ КОНВУЛЗИИ¹

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

Неонаталните конвулзии најчесто се манифестација на невролошко заболување, а многу ретко се идиопатски и прогнозата им зависи од причината којашто ги предизвикува (1,3,4). 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. 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 (5,6,7). Тие покажуваат дека постои делумна супресија на клинички манифестните конвулзии со перзистентност на абнормална ЕЕГ активност во значителен број на случаи (>1/3)(2,5,8,9,20). Сепак, не е познато каква е значајноста на електричните конвулзии.

ЗАЧЕСТЕНОСТ

Во RPAH:

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%).

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.

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-RPAH) 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 (1,11).
- Клинички манифестните конвулзии се јавуваат во 0,5-3/1000 живородени деца родени во термин (3,11,12). Зачестеноста е повисока кај предвремените раѓања, каде изнесува 10-15/1000 живородени деца (3,4,12,13,35).

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

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 predisпозиција за секундарна невролошка лезија.

Долготрајни

Кај долготрајните последици прогнозата зависи од:

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

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

- Морталитет (1,2,3,4,13,15,16,18)
- Постнеонатални конвулзии (3,4,15,16,17,18)
- Неповолен невролошки исход со когнитивни промени (16,19,20), развојни нарушувања (3,4,37) и церебрална парализа (3,4,13,14,16,37) постои во 20 до 40% од доносените (1,3,37) и дури 75% од недоносените деца (3).

ДИЈАГНОЗА

Клиничка: Главно 4 типа на неонатални конвулзии можат да се препознаат клинички, но дијагнозата може да биде неточна без ЕЕГ потврда (Табела 1).

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

Тип на конвулзии	Зачестеност (1,3,16)	Физички карактеристики	ЕЕГ активност
Суптилни	Најчести (50-75%)	<i>Орофацијални:</i> Правење на гримаси, цвакање, млацкање, трепкање, 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 супримирани ако се држи екстремитетот <i>Фокални или генерализирани</i> <i>ДДг.: Тремор</i>	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>флексоаната мускулатура</i> како брзи изолирани движења <i>Фокални, мултифокални или генерализирани</i> <i>ДДг.: Бенингнен миоклонус во сон</i>	<i>Варијабилна</i> <i>Фокални:</i> често се со нормално ЕЕГ

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

Тремор

- не е поврзан со очните движења или автономен феномен
- предизвикан е од стимулус или е спонтан
- може да се прекине со држење на екстремитетот

Бенингнен неонатален миоклонус во сон

- се јавува во текот на РЕМ-фаза/фаза на активен сон
- не реагира на стимулус

Етиологија на неонаталните конвулзии: (3,16)

Главни причини се:

1. Хипоксично-исхемична енцефалопатија (ХИЕ) во околу 50%.
2. Интракранијална хеморагија (ИКХ) (11%): субарахноидална (почесто кај доносени деца), супдурална (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. Бенингнен фамилијарен синдром на неонатални конвулзии; се наследува автозомно доминантно (АД), конвулзиите обично се јавуваат 2-от или 3-от ден од раѓањето и престануваат по 6-от месец.
7. Бенигни идиопатски неонатални конвулзии: се јавуваат 5-от ден од раѓањето.
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 (2,10,14,16,21). Затоа, кај сите новородени деца со клинички манифестни конвулзии пожелно е да се направи ЕЕГ.

СПРАВУВАЊЕ СО КОНВУЛЗИИТЕ

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.

Ако новороденото дете е на постинтензивниот оддел, треба да се префрли на Одделението 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: Na^+ , Ca^{2+} , 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 крвавења или идентификација на паренхимална повреда.

Понатамошните испитувања би зависеле од постоејната 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
- Неуроимидинг техники: КТ, МР

Неонаталните конвулзии треба да се третираат со позната 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 MgSO₄ (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.

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.

ТЕРАПИЈА

1. Да се започне со фенобарбитал. Доколку конвулзиите не се контролираат со максимално ординирана доза на фенобарбитал, се додава фенитоин.
 - Во компаративните студии со фенобарбитал 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 (5, 24, 34).
 - Потребно е да се следи концентрацијата на лековите во крвта за да се одреди дозата на одржување поради варијабилната фармакокинетика на оваа генерацијска група.
2. Ако комбинацијата од фенобарбитал и фенитоин е неефикасна, тогаш опциите да се постигне целосна контрола на конвулзиите се ограничени. Во практиката се користи и клоназепам како лек од избор од трет ред, иако постојат мал број на докази за него (25). Во еден од поновите извештаи (36), лигнокаинот (или лидокаинот) се покажал посупериорен во однос на клоназепамот и мидазоламот, но поради малиот број испитаници, овие резултати бараат понатамошни иследувања.

3. Да се консултира педијатар-невролог.
4. 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. Евидентирање на конвулзиите и нормализација на ЕЕГ наодот за неколку минути од интравенозното 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 (26).
5. Антиконтвулзивни лекови (види табела бр. 2)

Табела бр. 2: Антиконтвулзивни лекови

Антиконвулзив	Индикација за третман	Ударна доза	Доза на одржување	Друго
Фенобарбитал	Времетраење на конвулзиите: ≥ 3 мин <i>или</i> Зачестеност на конвулзиите: ≥ 3 во текот на 1 час	20 mg/kg ИВ во текот на 30 минути. Ако иницијалната доза е неефективна, дополнителна доза од 5 до 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 $\mu\text{mol/L}$ Пожелно е да има кардио-респираторен мониторинг
Фенитоин	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 $\mu\text{mol/L}$ Со кардио-респираторен мониторинг
Клоназепам	Неадекватен одговор на фенобарбитал и фенитоин	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
Пиридоксин	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, како мидазолам (27), лигнокаин (24,28), бензодиазепини (29), ламотригин (30,31), карбамазепин (32) и валпроат (33) како втора линија на лекови во третманот на неонаталните конвулзии, чија ефикасност не е проучена во рамките 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 (18) 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.
6. Консултација со невропедијатар по потреба
 7. Испис дома и следење после тоа (follow up)
 - Пред исписот, сите новородени деца треба да имаат невролошки преглед кој ќе биде документиран во неговата 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

- Кај неонаталните конвулзии клиничкиот наод често не корелира со електроенцефалографскиот запис (ннд-4) (1,2,3,4,35).
- Електроенцефалографскиот наод како потврда за абнормални движења е основен во дијагностицирањето на неонаталните конвулзии и е единствено реално мерило за ефективност од антиконвулзивната терапија (ннд-4)(1,2,3,4,35).
- Фенобарбиталот и фенитоинот имаат исто, но не и во целост ефективно дејство, ординирани поединечно или во комбинација (ннд-1) (34).
- Прогнозата на неонаталните конвулзии најмногу зависи од нивната етиологија (ннд-4) (1,3,4,16,17).

РЕФЕРЕНЦИ

1. VOLPE JJ. Neonatal seizures. In: Neurology of the Newborn, 4th Edition, (ed JJ Volpe), pp 129-159. WB Saunders, Philadelphia, 2000.
2. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. Neurology, 1987; 37: 1837-1844.
3. 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(1): 128-34.
4. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. Pediatr 1991; 88(3): 583-96.
5. Painter M J, Scher M S, Stein A D, Armatti S, Wang Z, Gardiner J C, Paneth N, Minnigh B, Alvin J. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. N Engl J Med 1999; 341(7): 485-9.
6. Boylan GB , Rennie JM, Pressler R. et al. Evaluation of phenobarbitone treatment for neonatal seizures. Arch Dis Child 2001; 84: suppl 1:A3
7. Evans DJ, Levene MI. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001, Issue 4.
8. Boylan GB, Rennie JM, Pressler R. Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures and video EEG. Arch Dis Child 2002; 86: F165-F170.
9. Laroia N, Guillet R, Burchfiel J, McBride MC. EEG background as predictor of electrographic seizures in high-risk neonates. Epilepsia 1998; 39(5): 545-551.
10. Bye A, Flanagan D. Electroencephalograms, clinical observations and the monitoring of neonatal seizures. J Paediatr Child Health 1995; 31: 503-7
11. Goldberg HJ. Neonatal convulsions – a 10 year review. Arch Dis Child 1983; 58(12): 976-8.
12. Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. A population based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. Neurology 1995; 45: 724-732.

13. Watkins A, Szymonowicz W, Jin X, Yu VV. Significance of seizures in very low birth weight infants. *Dev Med Child Neurol* 1988; 29: 256-61.
14. McBride M C, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000; 55: 506-13.
15. Bye AME, Cunningham CA, Chee KY, Flanagan D. Outcome of neonates with electrically identified seizures, or at risk of seizures. *Pediatric Neurology* 1997; 16: 225-231.
16. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ, Lerer T, Eisenfeld L. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 140: 707-12.
17. Orbitus EL, Sum JM, Hahn JS. Predictive value of EEG for outcome and epilepsy following neonatal seizures. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1996; 98: 175-85.
18. 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. *Arch Dis Child* 1995; 72: F97-F101.
19. de Rogalski Landrot I, Minokoshi M, Silveira DC et al. Recurrent neonatal seizures: relationship of pathology to the electroencephalogram and cognition. *Dev Brain Res* 2001; 129: 27-8.
20. Temple CM, Dennis J, Carney R, Sharich J. Neonatal seizures: long term outcome and cognitive development among normal survivors. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 109-18.
21. Boylan GB, Pressler RM, Rennie JM et al Outcome of the electroclinical, electrographic and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 819-25.
22. Pharmacy Department, The Royal Women's Hospital, Women's and Children's Health Care Network Victoria. Australia. Neonatal Pharmacopoeia 1st Edition. 1998.
23. Evans D, Levene M. Neonatal seizures. *Ach Dis Child* 1998; 78: F70-F75.
24. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G et al. Second line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: an open comparative study using video EEG monitoring. (abstract) *Early Hum Dev* 2003
25. Andre M, Boutroy MJ, Bianchetti G, Vert P and Morselli PL. Clonazepam in neonatal seizures: dose regimens and therapeutic efficacy. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40(2): 193-195.
26. Gospe SM. Current perspectives on pyridoxine – dependent seizures. *J Pediatr* 1998; 132: 919-23.
27. Sheth RD, Buckley DJ, Gutierrez AR: Midazolam in the treatment of refractory neonatal seizures. *Clin Neuropharmacol* 1996 Apr; 19(2): 165-70
28. Kobayashi K, Ito M, Miyajima T, et al. Successful management of intractable epilepsy with intravenous lidocaine and lidocaine tapes. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 476-480.
29. Ng E, Klinger G, Shah V, Taddio A. Safety of benzodiazepines in newborns. *Annals of Pharmacotherapy* 2002; 36(7-8): 1150-5.
30. Mikati MA, Fayad M, Koleilat M, et al. Efficacy, tolerability, and kinetics of lamotrigine in infants. *J Pediatr* 2002; 141: 31-35.
31. Barr P, Buettiker VE, Antony JH. Efficacy of Lamotrigine in refractory neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 1999; 20(2): 161-3.
32. Singh B, Singh P, al Hifzi I, Khan M, Majeed – Saidan M. Treatment of neonatal seizures with carbamazepine. *J Child Neurol* 1996; 11(5): 378-82.
33. Gal P, Oles KS, Gilman JT, Weaver R. Valproic acid efficacy, toxicity, and pharmacokinetics in neonates with intractable seizures. *Neurology* 1988; 38: 467-471.
34. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3.
35. Rennie JM, Boylan GB. Neonatal seizures and their treatment. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 177-181.
36. Boylan GB, Rennie JM, Chorley RM, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures. *Neurology* 2004; 62: 486-488.
37. Carli G, Reiger I, Evans N. One-year neurodevelopmental outcome after moderate newborn hypoxic ischaemic encephalopathy. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 217-220.

1.Royal Prince Alfred Hospital, www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal, 24.8.2009

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

3.Предвидено е следно ажурирање до август 2013 година.