

NOVOROĐENAČKE KONVULZIJE

IGOR PRPIĆ^{1,2}, IVANA KOLIĆ^{1,3}, JELENA RADIĆ NIŠEVIĆ^{1,2}

Konvulzije predstavljaju najvažniju manifestaciju osnovne bolesti središnjeg živčanog sustava u novorođenčadi. Kada ih se uspoređuje s epileptičkim napadajima kasnije tijekom života razliku se prema etiologiji, kliničkoj prezentaciji, terapijskom pristupu i kasnijem neurorazvojnom ishodu. I danas hipoksijsko-ishemijska ozljeda mozga predstavlja vodeći uzrok za razvoj konvulzija u novorođenačkoj dobi te je uglavnom u tih pacijenata povezana s kasnijim nepovoljnim neurološkim ishodom, dok su metabolički poremećaji relativno rijetki uzrok. Unatoč razvoju mnogih antiepileptičkih lijekova u posljednja dva desetljeća i dalje je po isključenju prolaznih metaboličkih poremećaja i njihovom liječenju, fenobarbiton lijek prvog izbora. Predstavljaju svojevrsan dijagnostičko-terapijski izazov u svakodnevnom radu neonatologa, te nerijetko zahtjeva multidisciplinarni pristup te uključivanje u postupnik drugih pedijatrijskih subspecijalnosti. Ovim pregledom sistematizirati ćemo objavljena znanja o konvulzijama u novorođenačkoj dobi te dati pregled osnovnih dijagnostičkih postupaka i terapijskog pristupa važnih u svakodnevnom radu neonatologa.

Deskriptori: NOVOROĐENAČKE KONVULZIJE, KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA, LIJEČENJE, ISHOD

Novorođenačke konvulzije (NK) predstavljaju posebni "dobno specifični" entitet koji se vrlo često javlja kao jedini simptom bolesti središnjeg živčanog sustava u novorođenčeta, a zahtjeva promptnu procjenu i liječenje (1-3). Važan su rizik smrtnosti ili kasnih neuro-razvojnih oštećenja u rizične novorođenčadi. Povezane su s razvojem cerebralne paralize, kognitivnih i razvojnih teškoća te epilepsije u kasnijoj dobi (4).

U usporedbi s konvulzijama koje se javljaju nakon novorođenačke dobi razlikuju se u etiologiji, semiologiji te elektroencefalografskom (EEG) zapisu, a mogu biti refraktorne na antiepileptičke lijekove (AEL) koji su učinkoviti u ostalim dobnim skupinama (5).

Prema definiciji, NK obilježene su stereotipnim, paroksizmalnim događajima promijenjene neurološke funkcije (ponašanja, motoričke i/ili autonomne funkcije) koji mogu biti povezani sa abnormalnim sinkronim kortikalnim izbijanjima, a događaju se tijekom prvih 28 dana života (u terminske novorođenčadi) ili 44 postkonceptijska tjedna (u nedonoščadi) (6, 7). Važno je pokušati utvrditi podliježeću etiologiju NK kako bi se mogle provesti specifične mjere liječenja i umanjiti nepovoljan ishod.

Epidemiologija

Incidencija NK relativno je visoka i viša je nego u bilo kojoj dobi izvan novorođenačke. Točnu incidenciju konvulzija u sveukupnoj populaciji novorođenčadi teško je procijeniti zbog mnogobrojnih razloga. Iako postoji rastući trend u dijagnosticiranju konvulzija isključivo elektrofiziološkim tehnikama, i dalje se one tradicionalno uglavnom dijagnosticiraju na temelju kliničke opservacije abnormalnih pokreta. Klinička dijagnoza NK je većinom subjektivna, sa širokom varijacijom među ispitivačima (2, 8).

Temeljem do sada objavljenih rezultata populacijskih studija ukupna procijenjena incidencija NK je oko 1-5 na 1000 terminske novorođenčadi, dok podatci za nedonoščad široko variraju i procjenjuje se da je desetak puta viša od one u terminske novorođenčadi (3, 4, 8).

Većina NK se klinički prezentira u prvim danima života, od čega trećina u prvom danu života, a druga trećina do kraja sedmog dana života.

Mnogobrojne kliničke studije procjenjivale su rizične čimbenike iz perinatalnog razdoblja za pojavu NK ne bi li se identificirali i izbjegli potencijalno promjenjivi rizični čimbenici (8-11). Opisivani rizični čimbenici svrstani su u 3 skupine i to maternalni, intrapartalni te neonatalni, a najznačajniji rizični čimbenici prikazani su u Tablici 1.

Patofiziologija

Opisuje se nekoliko dobro-specifičnih čimbenika vezanih uz novorođenački mozak, a vode prekomjernoj ekscitabilnosti i pojavi konvulzija, slabijem odgovoru na konvencionalnu farmakoterapiju te nepovoljnom učinku na mozak

¹Klinički Bolnički Centar Rijeka, Klinika za Pedijatriju, Zavod za dječju neurologiju i dječju psihijatriju, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za epilepsije i konvulzivne bolesti razvojne dobi

²Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet

³Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.

51000 Rijeka, Istarska 43

E-mail: igor.prpic@medri.uniri.hr

Tablica 1.
Rizični čimbenici koji se povezuju sa javljanjem konvulzija u novorođenčadi (3, 8-10)

Maternalni	Intrapartalni	Neonatalni
Starija dob roditelja (>40 godina)	Znaci fetalnog distresa	Niska gestacijska dob
Nulipara	Patologija placente i/ili pupčane vrpce	Niska porođajna težina
Diabetes mellitus (prije trudnoće ili gestacijski)	Produljeno 2. porođajno doba	Postmaturitet (>42. tj. gestacije)
	Febrilitet roditelja u porodu	Muški spol
	Korioamnionitis	

u razvoju. Novorođenačko razdoblje te prvih nekoliko mjeseci života doba je fiziološke sinaptogeneze, kada su sinapse i dendritički završetci najbrojniji (12). Glutamatergički neuroni, kao primarno ekscitatorni mehanizam razvojnog i odraslog mozga, su prekomjerno ekspimirani i njihovi receptori su konfigurirani tako da dopuštaju relativnu hiperekscitabilnost.

Gamaaminomaslačna kiselina (GABA), kao primarno inhibitorni mehanizam odraslog mozga, u razvojnog mozgu može učiniti paradoksalnu ekscitaciju zbog predominacije NKCC1 i odgođene ekspresije KCC2 kotransportera kojima se povisuje unutarstanična koncentracija kloridnih iona i posljedično depolarizacija kao odgovora na GABA-ergičke tvari (12, 13).

Nezreli sustav ekscitatornih i inhibitornih neurotransmitera odgovoran je i za nedostatak ciljnih mjesta za konvencionalne AEL, što NK čini posebno teškim za liječenje. Nedovoljno zreli mozak može biti rezistentan na lijekove koji djeluju kao GABA agonisti, bilo kao rezul-

tat patološkog gradijenta kloridnih iona ili radi smanjene ekspresije receptora i njihovih podjedinica (13).

Etiologija

Diferencijalna dijagnoza konvulzija u novorođenačkoj dobi vrlo je široka, podrazumijeva strukturne, metaboličke i genske uzroke, a vrlo često su NK i jedina manifestacija teške i ozbiljne bolesti središnjeg živčanog sustava ili drugog podliježućeg poremećaja (npr. metaboličke bolesti, glukozno-elektrolitskog poremećaja ili infekcije) (Tablica 2).

Prema dostupnim podacima iz medicinske literature u većine se novorođenčadi dijagnostičkom obradom otkrije podliježuća etiologija NK, i to u njih 75 do 95% (13). Najčešći uzrok konvulzija u terminske novorođenčadi i nedonoščadi je hipoksično-ishemijska encefalopatija (HIE) (25-30%), nakon čega prema učestalosti slijede prolazni metabolički poremećaji (5-30%), cerebrovaskularne bolesti (5-15%) i intrakranijske infekcije (5-15%) (7, 14).

Također, dob javljanja konvulzija može nam biti prva pomoć u daljnjim dijagnostičkim postupcima kada traga-mo za etiologijom NK. Primjerice, konvulzije uslijed HIE događaju se najčešće tijekom prva dva dana, dok se konvulzije uslijed hipoglikemije javljaju nakon drugog dana života. Nasljedne metaboličke bolesti vrlo su rijetke i uglavnom se klinički manifestiraju po započinjanju hranjenja. Početak NK nakon 10. Dana života uglavnom se povezuje sa hipokalcijemijom, malformacijama središnjeg živčanog sustava te novorođenačkim epileptičkim sindromima (14-16).

Klinička obilježja i klasifikacija

Klinička prezentacija konvulzija u novorođenačkoj dobi značajno se razlikuje od konvulzija koje se događaju kasnije tijekom života, a sve kao odraz nezrelosti središnjeg živčanog sustava. Postoje mnogobrojne kliničke klasifikacije konvulzija u novorođenačkoj dobi. Mogu se klasificirati na temelju kliničke slike na kliničke, elektroencefalografske

Tablica 2.
Etiologija konvulzija u novorođenčadi (7, 8, 15)

Hipoksijsko ishemijska encefalopatija
Moždana ishemija: fokalna ishemijska ozljeda mozga, neonatalni arterijski moždani udar, tromboza venskih sinusa
Intrakranijsko krvarenje: subduralno, subarahnoidalno, periventrikularno/intraventricularno
Intrakranijske infekcije: meningitis, encefalitis, apsces mozga, TORCH infekcije
Malformacije središnjeg živčanog sustava
Metabolički ili elektrolitski poremećaji: hipoglikemija, hipokalcemija, hipomagnezemija, hiponatremija, hipernatremija
Nasljedne metaboličke bolesti: poremećaji metabolizma aminokiselina, poremećaji ciklusa ureje, mitohondrijske bolesti, GLUT1 deficit, vitamin ovisne konvulzije
Intoksikacija: opijati, anestetici
Epileptički sindromi novorođenačke dobi

i elektrokliničke konvulzije, na temelju patofiziologije na epileptičke i ne-epileptičke konvulzije, te na temelju etiologije (6, 17, 18).

Prema posljednjim preporučenim klasifikacijama epileptičkih napadaja koje je dala ILAE (engl. International League Against Epilepsy) iz 2017. godine, NK ne bi trebalo smatrati izdvojenim entitetom već bi ih trebalo uklopiti u predloženu shemu žarišnih i ostalih epileptičkih napadaja (19). U ovom pregledu osvrnuti ćemo se na dvije najčešće korištene kliničke klasifikacije NK koje su Volpe i Mizrahi predložili pred tridesetak godina i danas su u širokoj upotrebi (6, 17, 18). Temeljem navedenih klasifikacija postoje 4 osnovna tipa NK:

- Subklinički ("Subtle seizures")
- Klonički
- Tonički
- Miokloni

Svaki od podtipova može biti fokalni, multifokalni i/ili generalizirani.

Subkliničke konvulzije predstavljaju najčešći tip i čine oko 50% svih NK, a opisuju se kao motorički automatizmi i češći su u nedonoščadi nego terminske novorođenčadi. Mogu se prezentirati kao iznenadne motoričke kretnje (očni pokreti, oralno-bukalno-jezični pokreti, složeni pokreti ekstremitetima, složeni besciljni pokreti) ili promjene u autonomnim funkcijama (apneja, iznenadne promjene u srčanoj frekvenciji, arterijskom tlaku i disanju), vrlo često se previde i mogu nalikovati normalnom ponašanju i uobičajenim reakcijama novorođenčeta. EEG zapis je često normalan, a odgovor na primjenu uobičajenih AEL promjenjiv (7, 16-18).

Kloničke konvulzije obilježene su pravilnim ritmičkim pokretima sporih frekvencija (1-3/sek) koji zahvaćaju lice, ruke, noge i/ili trup, mogu biti fokalni ili multifokalni, a svijest je uvijek očuvana. Najčešće su odraz lokalizirane strukturne promjene mozga, tranzitornog metaboličkog poremećaja ili infekcije. U EEG zapisu kod fokalnih kloničkih konvulzija gotovo uvijek se registrira sinkrona paroksizmalna aktivnost dok je interiktalni

zapis normalan, a prognoza je povoljna. Kod multifokalnih kloničkih konvulzija zahvaćeno je više mišićnih skupina dok EEG zapis pokazuje multifokalne paroksizmalne promjene i odraz su ozbiljnije bolesti, a prognoza nepovoljna (16-18).

Toničke konvulzije su češće generalizirane i prezentiraju se ekstenzijom gornjih i donjih ekstremiteta ili toničkom fleksijom ruku uz ekstenziju nogu. Vrlo često postoji prateća tonička devijacija očnih bulbusa, kliničkih trzajeva, apneja i/ili letargije između toničkih kriza. EEG zapis obilježen je multifokalnim abnormalnostima, po tipu paroksizam-supresija obrascu (engl. burst-suppression) ili značajno sniženom amplitudom (jednostrano ili obostrano), a prognoza im je nepovoljna (17, 18).

Mioklone konvulzije su iznenadni, izolirani ili ponavljajući neritmički trzajevi mišića u jednom ili više dijelova tijela, pa tako mogu biti fokalni ili generalizirani. Brže su frekvencije i fleksornog su tipa u odnosu na kloničke. EEG zapis je uvijek obilježen sinkronim paroksizmalnim promjenama, dok prognoza ovisi o podliježućoj etiologiji (16, 17).

Ovdje ćemo spomenuti i poseban entitet koji predstavlja problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi i vrlo se često zamijeni konvulzijama, a to su ne-epileptogene nevoljne kretnje novorođenačke dobi. U tu skupinu spadaju tremor, drhtavica i benigni novorođenački mioklonus spavanja kao najčešći fenomeni dok su ostali vrlo rijetki (npr. hiperekpleksija i benigni paroksizmalni tortikolis) (20). Tremor je nevoljna, ritmična oscilirajuća kretnja jednakih amplituda oko osi i može biti fini visokih frekvencija (>6 Hz) i niskih amplituda (<3 cm) ili grubi niskih frekvencija i visokih amplituda. Drhtavica se odnosi na ponavljajući tremor. Tremor predstavlja najčešći oblik nevoljnih kretnji u novorođenačkoj dobi i javlja se u do dvije trećine zdrave novorođenčadi u prvim danima života (6, 20).

Benigni novorođenački mioklonus spavanja obilježen je ritmičkim mioklonim trzajevima samo u spavanju i vrlo često se zamijeni za konvulzije, uvijek je bilateralan i često se ponavlja. Tijekom mioklonusa EEG zapis je uvijek uredan (6).

Dijagnostički postupci

Nakon što smo na temelju kliničke opservacije i elektrofizioloških dijagnostičkih metoda postavili dijagnozu konvulzija u rizičnog novorođenčeta sljedeći dijagnostički postupci vode ka otkrivanju etiologije istih. Elektrofiziološki postupci u dijagnostici NK nisu predmet ovog pregleda.

Obrada započinje uzimanjem detaljne perinatalne anamneze i identificiranjem potencijalnih rizičnih čimbenika što smo prethodno već napomenuli, a također i detaljnom obiteljskom anamnezom. Kompletan fizikalni pregled novorođenčeta uz početnu laboratorijsku obradu predstavljaju osnovu kod zbrinjavanja novorođenčeta sa konvulzijama.

Općim fizikalnim pregledom važno je procijeniti vitalne znakove, prisustvo dismorfničkih obilježja, znakove ozljeda te veliku fontanelu. U neurološkom statusu potrebno je procijeniti svijest, mišićni tonus, kretnje ekstremiteta, kranijalne živce te primitivne i tetivne reflekse, a detaljno je potrebno opisati abnormalne kretnje suspektne za konvulzije (21).

Inicijalna laboratorijska obrada usmjerena je dijagnosticiranju potencijalno lječivih uzroka bilo da bi se reduciralo daljnje oštećenje mozga i posljedično umanjio nepovoljni neurorazvojni ishod (1). U Tablici 3 radi lakšeg prikaza naveli smo što uključuje inicijalnu dijagnostičku obradu u novorođenčeta sa konvulzijama.

Daljnja laboratorijska obrada usmjerena je dijagnosticiranju rijetkih uzroka NK, a započinje se po konzultaciji sa pedijatrijskim neurologom, te uključuju uzorkovanje uzoraka krvi i urina u svrhu dijagnosticiranja rijetkih metaboličkih bolesti, ili ukoliko dijete ima dismorfna obilježja i uzorkovanje krvi za molekularno genetičke dijagnostičke metode (kariotip ili arrayCGH) (1, 21). U svakog novorođenčeta sa konvulzijama nakon isključivanja prethodno spomenutih lječivih uzroka obvezno je učiniti dijagnostičku lumbalnu punkciju.

Početno zbrinjavanje novorođenčeta sa konvulzijama uključuje i neuroslikovne dijagnostičke metode. Većina jedinica

Tablica 3.
Predložena inicijalna obrada u novorođenčeta sa konvulzijama (1, 21)

	KKS, CRP
Laboratorijski nalazi	GUK, laktat, Na, K, Mg, Ca, AST, ALT, ureja, amonijak ABS: pH, pCO ₂ , BE Urin - nitriti
Cerebrospinalni likvor	Citološki, biokemijski, mikrobiološki
Mikrobiološka dijagnostika	Krv, urin, likvor (bakteriološki, PCR na HSV1 i CMV)
Ultrazvuk mozga	(uključivo i doppler krvnih žila Willisovog kruga)

GUK - glukoza u krvi; ABS - acidobazni status; BE - engl. base excess;
HSV1 - herpes simplex virus 1; CMV - citomegalovirus

intenzivnog liječenja novorođenčadi kao prvu metodu izbora koristi intrakranijski ultrazvuk mozga (cUS - engl. cranial ultrasound), obzirom na njegovo jednostavno korištenje i neškodljivost te izvođenje uz krevet djeteta (1, 14). Potrebno ga je učiniti što ranije jer se njime mogu identificirati mnogi uzroci NK, kao što su intrakranijsko krvarenje, arterijski moždani udar, malformacije i infekcije. Kompjuterizirana tomografija mozga se danas rjeđe koristi, i uglavnom je rezervirana za novorođenčad u koje očekujemo potrebu za hitnom neurokirurškom intervencijom. Magnetska rezonanca mozga se u posljednjem desetljeću sve više koristi kao neuroslikovna metoda izbora i danas predstavlja "zlatni standard" za slikovni prikaz mozga u novorođenačkoj dobi (14).

Ovdje bi htjeli napomenuti iznimnu važnost edukacije medicinskog osoblja i roditelja novorođenčadi u prepoznavanju abnormalnih kretanja, a u navedenome uvelike pomažu dostignuća moderne informatičke tehnologije te snimanje videozapisa mobilnim uređajima koje je kasnije moguće višestruko reproducirati u svrhu daljnjih dijagnostičkih postupaka.

Liječenje

Iako su konvulzije u novorođenačkoj dobi relativno česte, terapijske opcije i dalje su ograničene, unatoč činjenici da je u posljednjih dvadesetak godina registrirano nekoliko novih AEL. Kako je sve više dokaza u medicinskoj literaturi da konvulzije u novorođenačkom razdoblju doprinose nepovoljnom neurorazvojnog ishodu tako su kliničari sve

više usredotočeni na rano postavljanje dijagnoze i liječenje konvulzija. Ipak, najvažnija pitanja koja traže svoje odgovore su sljedeća: koji lijek koristiti i kako agresivno i koliko dugo naše pacijente liječiti (22)? Preporučeni algoritmi liječenja formirani su na temelju malog broja kliničkih studija provedenih na tradicionalnim AEL.

Kada pristupamo liječenju NK moramo liječiti konvulzije, ali i podliježući uzrok (23). Liječenje započinje stabiliziranjem općeg stanja novorođenčeta, a na početku liječenja je važno osiguravanje dišnog puta, disanja i cirkulacije. Osnova liječenja trebalo bi biti održavanje vitalnih funkcija, metaboličke homeostaze, liječenja edema mozga te antikonvulzivno liječenje.

U slučajevima kada ne možemo brzo dokazati etiologiju konvulzija preporuča se odmah započeti "etiološki-specifično" liječenje za najčešće lječive uzroke (prolazni metabolički poremećaji, bakterijski meningitis, virusni encefalitis) (21, 23). U Tablici 3. prikazali smo lijekove za liječenje metaboličkih uzroka NK.

Antikonvulzivno liječenje ovisi o kliničkom tipu, trajanju te ponavljanju konvulzija. Kada posežemo za farmakoterapijom i dalje je fenobarbiton (PB) lijek prvog izbora u liječenju NK, dok su ostali lijekovi (fenitoin, levetiracetam, lidokain, midazolam, klonazepam) potencijalno učinkoviti u slučajevima nezadovoljavajućeg odgovora na primjenu PB (15, 24).

Tijekom proteklih desetak godina sve se više u medicinskoj literaturi piše

o levetiracetamu (LEV), derivatu pirolidina sa djelovanjem na SV2A proteinu, te njegovom djelovanju u liječenju NK, a koji se ne metabolizira putem hepatične cirkulacije, ne utječe na interakcije sa drugim lijekovima i ima mali broj nuspojava. LEV se opisuje kao lijek druge linije koji u dozi punjenja ("loading dose") primijenjen intravenski zaustavlja NK unutar 24 sata od primjene u 75% pacijenata, od čega u 50% pacijenata unutar nekoliko sati (25-27). Pretpostavlja se njegova sigurna primjena u akutnoj primjeni, čak i u nedonoščadi, a povezan je i sa boljim neurorazvojnim ishodom u usporedbi sa PB (27-29).

Liječenje NK započinje u okruženju neonatoloških odjela pri perinatološkim jedinicama pojedinih bolničkih ustanova što ovisi o organizaciji istih, no liječenje rezistentnih NK odvija se u specijaliziranim jedinicama intenzivne skrbi novorođenčadi u kojoj je moguće organizirati 24-satni video-EEG nadzor uz konzultaciju i sudjelovanje specijalista uže specijalnosti pedijatrijske neurologije (28, 30).

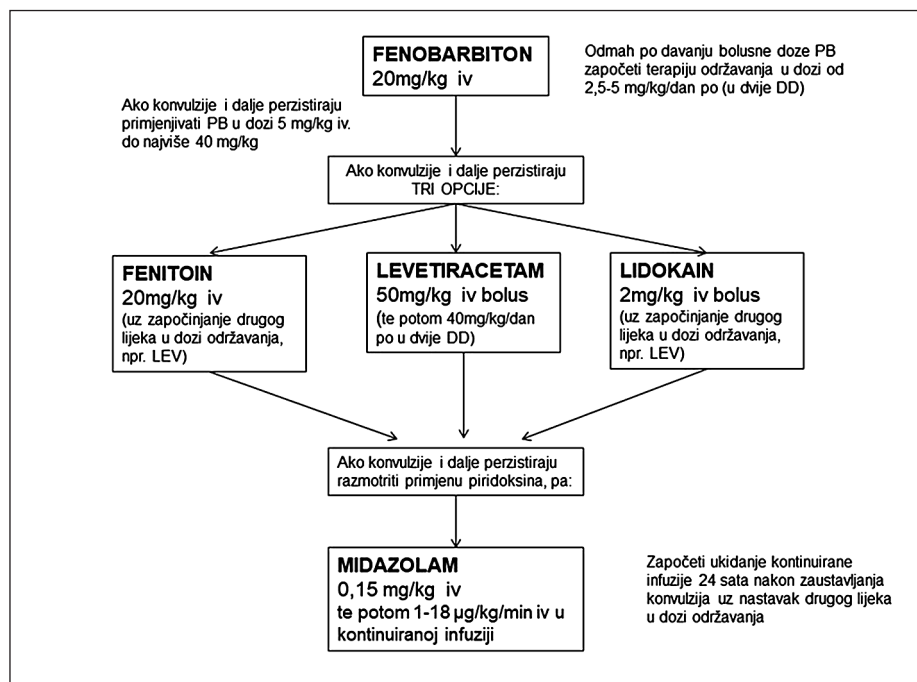
Mnogobrojna svjetska društva dala su preporuke i postupnike za liječenje NK, a radi lakšeg prikaza navedeno smo saželi i prikazali na Slici 1, dok su uobičajene doze lijekova date u Tablici 4.

Ishod

Iako je intenzivno liječenje novorođenčadi, a posebno nedonoščadi, značajno napredovalo u posljednjim desetljećima, konvulzije su i dalje čimbenik rizika povezan sa smrtnim ishodom ili preživljavanjem uz neuromotorna oštećenja, epilepsiju u postneonatalnoj dobi, smetnje ponašanja i/ili mentalnu retardaciju kao uobičajena obilježja nepovoljnog ishoda (31, 32).

Visok je rizik rane smrtnosti povezan sa NK i to 15 do 20%, dok rizične čimbenike za rani smrtni ishod predstavljaju hipoksijsko-ishemijska etiologija NK i farmakorezistentne konvulzije, dok je mortalitet u nedonoščadi značajnije viši (od 25 do 35%) (33).

Neurorazvojna odstupanja (motorička i kognitivna) vrlo su česta u djece sa NK, a ovisi o kliničkom tipu napa-

**Kratice:**

AEL - antiepileptički lijek
 EEG - elektroencefalografija
 HIE - hipoksično ishemijska encefalopatija
 LEV - levetiracetam
 NK - novorođenačke konvulzije
 PB - fenobarbiton

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

Slika 1.

Predloženi postupnik za akutno farmakološko liječenje konvulzija u novorođeničadi (15, 16, 36, 37)
 (DD - dnevna doza, iv/po - intravenski/peroralno)

daja, EEG zapisu, nalazima neuroslikovne obrade te podliježućoj etiologiji. Na temelju dosadašnjih retrospektivnih i prospektivnih kliničkih ispitivanja zaključeno je da motorički i kognitivni deficiti dominantno ovise na uspješnosti akutnog antikonvulzivnog liječenja te identificirane etiologije NK. Primjerice, u djece sa subarahnoidalnim ili subduralnim krvarenjem dugoročna prognoza je povoljna, dok kod djece sa konvulzijama uslijed HIE očekujemo značajna neurorazvojna odstupanja (31).

Epilepsija u kasnijoj dobi, i to najčešće do kraja dojenačke dobi, javlja se u 20 do 30% preživjelih nakon NK, dok su

stope značajnije više u populaciji sa visokim rizičnim čimbenicima za disfunkciju središnjeg živčanog sustava, kao što učestale konvulzije ili epileptički status (4, 34, 35).

Zaključak

Kako konvulzije u rizične novorođeničadi predstavljaju značajni čimbenik nepovoljnog ishoda u vidu rane smrtnosti te kasnijih neuroloških oštećenja važno je što ranije utvrditi etiologiju podliježućih konvulzija te na primjereni način provesti liječenje.

Tablica 4.

Uobičajene doze lijekova koji se koriste za liječenje NK (16, 21, 22, 24)

Lijek	Doza punjenja	Doza održavanja
Fenobarbiton	20 mg/kg IV (kroz 20 min)	3-5 mg/kg/dan (u 2 dnevne doze), IV/IM/PO
Fenitoin	15-20 mg/kg IV (kroz 30-45 min)	3-8 mg/kg/dan (u 2-3 dnevne doze), IV/PO
Lidokain	2 mg/kg IV (bolus)	4-6 mg/kg/h
Diazepam	0,25 mg/kg IV (bolus) ili 0,5 mg/kg rektalno	
Midazolam	0,05-0,15 mg/kg (bolus) IV	1-18 µg/kg/min (kontinuirana IV infuzija)
Levetiracetam	50 mg/kg IV	40 mg/kg/dan (u 2 dnevne doze) PO

IV/IM/PO - intravenski/intramuskularno/peroralno

LITERATURA

- Hallberg B, Blennow M. Investigations for neonatal seizures. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2013; 18 (4): 196-201.
- Gazdik M, Paučić-Kirinčić E, Brusich S. Novorođenačke konvulzije. *Paediatr Croat* 2004; 48 (1): 24-7.
- Loman AMW, ter Horst HJ, Lambrechtsen FACP, Lunsing RJ. Neonatal seizures: Aetiology by means of a standardized work-up. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18: 360-7.
- Sands TT, McDonough. Recent advances in neonatal seizures. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16 (10): 92.

5. Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol* 2009; 36 (4): 881-900.
6. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
7. Kanhere S. Recent advances in neonatal seizures. *Indian J Pediatr* 2014; 81 (9): 917-25.
8. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2013; 18 (4): 185-91.
9. Saliba RM, Annegers FJ, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Risk factors for neonatal seizures: a population-based study, Harris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol* 2001; 154 (1): 14-20.
10. Hall DA, Wadwa RP, Goldenberg NA, Norris JM. Maternal Risk Factors for Term Neonatal Seizures: Population-Based Study in Colorado, 1989-2003. *J Child Neurol* 2006; 21 (9): 795-8.
11. Kohelet D, Shochat R, Lusky A, Reichman B. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey. *J Child Neurol* 2004; 19 (2): 23-128.
12. Glass HC. Neonatal seizures - advances in mechanisms and management. *Clin Perinatol* 2014; 41: 177-90.
13. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Annals of Neurology* 2007; 62 (2): 112-20.
14. Weeke LC, Van Rooij LGM, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Neuroimaging in neonatal seizures. *Epileptic Disord* 2015; 17 (1): 1-11.
15. Hart AR, Pilling EL, Alix JJP. Neonatal seizures - part two: Aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100 (5): 226-32.
16. Sivaswamy L. Approach to neonatal seizures. *Clin Pediatr* 2012; 51 (5): 415-25.
17. Mizrahi EM, Kellaway P. Diagnosis and management of neonatal seizures. *Neurology* 1988; 37: 1837-44.
18. Mizrahi EM. Neonatal seizures: Problems in diagnosis and classification. *Epilepsia*, 1987; 28 (1): 46-55.
19. Fisher RS, Cross JH, D'souza C et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58 (4): 531-42.
20. Huntsman RJ, Lowry NJ, Sankaran K. Nonepileptic motor phenomena in the neonate. *Paediatr Child Health* 2008; 13 (8): 680-4.
21. John Patrick T Co, Elia M, Engel J Jr. et al. Proposal of an algorithm for diagnosis and treatment of neonatal seizures in developing countries. *Epilepsia* 2007; 48 (6): 1158-64.
22. van Rooij LGM, Hellstrom-Westas L, de Vries LS. Treatment of neonatal seizures. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2013; 18: 209-15.
23. Okumura A. The diagnosis and treatment of neonatal seizures. *Chang Gung Med J* 2012; 35 (5): 365-72.
24. van Rooij LGM, van der Broek MPH, Rademaker CMA, de Vries LS. Clinical management of seizures in newborn. *Pediatr Drugs* 2013; 15: 9-18.
25. Loiacono G, Masci M, Zaccara G, Verrotti A. The treatment of neonatal seizures: focus on Levetiracetam. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 29 (1): 69-74.
26. Khan O, Chang E, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Ped neurol* 2011; 44 (4): 265-9.
27. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 1-7.
28. Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L, Cryan JF, Boylan GB. Pharmacotherapy for neonatal seizures: current knowledge and future perspectives. *Drugs* 2016; 76 (6): 647-61.
29. Pressler RM, Mangum B. Newly emerging therapies for neonatal seizures. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2013; 18: 216-23.
30. Hellstrom-Westas L, Boylan G, Agren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta paediatrica* 2015; 104: 123-9.
31. Holmes GL. The long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol* 2009; 36 (4): 901-14.
32. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM (2013, August). Outcome following neonatal seizures. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2013; 18 (4): 224-32.
33. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN et al. Seizures in preterm neonates: A multicenter observational cohort study. *Pediatr Neurol* 2017; 72: 19.
34. Mizrahi EM, Clancy RR, Dunn JK et al. Neurological impairment, developmental delay and postnatal seizures 2 years after EEG-video documented seizures in near-term and term neonates: a report of the clinical research centers for neonatal seizures. *Epilepsia* 2001; 42 (7): 102.
35. Pisani F, Facini C, Pavlidis E, Spagnoli C, Boylan G. Epilepsy after neonatal seizures: literature review. *Eur J Paediatr Neurol* 2015; 19 (1): 6-14.
36. Pressler R. Neonatal seizures. In: Alartin G, Valentin A, editors. *Introduction to epilepsy*. New York, NY: Cambridge university press; 2012; 142-9.
37. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol* 2013; 28 (3): 351-64.
38. Vento M, de Vries LS, Alberola A, Blennow M et al. Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta paediatrica* 2010; 99: 497-501.

Summary

NEONATAL SEIZURES

Igor Prpić, Ivana Kolić, Jelena Radić Nišević

Neonatal seizures are the most important indicators of underlying brain injury or disease and they occur very common. They differ from seizures later in life in many aspects, including underlying etiology, clinical presentation, treatment and long-term outcome. Hypoxic ischemic brain injury still presents leading cause of seizures in neonates and it is mostly related with adverse long-term outcome, and metabolic causes are less common. Despite of development of many new antiepileptic drugs in past two decades, phenobarbiton still remains drug of first choice in treatment of neonatal seizures after excluding transitory metabolic causes. Neonatal seizures present diagnostic and therapeutic challenge for many neonatologists, and often needs multidisciplinary approach and inclusion of other pediatric subspecialties in algorithm. This review will summarize current knowledge's about neonatal seizures with basic diagnostic procedures and treatment approach important in everyday work for neonatologists.

Descriptors: NEONATAL SEIZURES, CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, TREATMENT, OUTCOME

Primljeno/Received: 4. 3. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 29. 3. 2018.