

Ministerul Sănătății Publice
Comisia Consultativă de
Pediatrie și Neonatologie

**Colegiul Medicilor
din România**

**Asociația de Neonatologie
din România**

Diagnosticul și tratamentul convulsiilor neonatale

COLECȚIA GHIDURI CLINICE PENTRU NEONATOLOGIE
Ghidul 04/Revizia 1
5.03.2010

Publicat de Asociația de Neonatologie din România

Editor: Maria Livia Ognean

© Asociația de Neonatologie din România, 2011

Grupul de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor încurajează schimbul liber și punerea la dispoziție în comun a informațiilor și dovezilor cuprinse în acest ghid, precum și adaptarea lor la condițiile locale.

Orice parte din acest ghid poate fi copiată, reprodusă sau distribuită, fără permisiunea autorilor sau editorilor, cu respectarea următoarelor condiții: (a) ghidul sau fragmentul să nu fie copiat, reprodus, distribuit sau adaptat în scopuri comerciale, (b) persoanele sau instituțiile care doresc să copieze, reproducă sau distribuie ghidul sau fragmente din acestea, să informeze Asociația de Neonatologie din România și (c) Asociația de Neonatologie din România să fie menționată ca sursă a acestor informații în toate copile, reproducerea sau distribuția materialului.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinul nr. din și de Colegiul Medicilor prin documentul nr. din și de Asociația de Neonatologie din România în data de

Precizări

Ghidurile clinice pentru Neonatologie sunt elaborate cu scopul de a ajuta personalul medical să ia decizii privind îngrijirea nou-născuților. Acestea prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate (literatura de specialitate) recomandate a fi luate în considerare de către medicii neonatologi și pediatri și de alte specialități, precum și de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea tuturor nou-născuților.

Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientului sau, în cazul nou-născutului, a părinților, precum și resursele, caracteristicile specifice și limitările instituțiilor medicale. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scop diagnostic, terapeutic sau pentru urmărire, sau în scopul efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al nou-născutului în funcție de particularitățile acestuia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informațiile conținute în ghid să fie corecte, redate cu acuratețe și susținute de dovezi. Date fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, autorii nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la tema propusă și abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, recomandările se bazează pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, acestea nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre deosebire de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru o singură modalitate de diagnostic, management, tratament sau urmărire a unui caz sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a nou-născutului. Variații ale practicii medicale pot fi necesare în funcție de circumstanțele individuale și opțiunea părinților nou-născutului, precum și de resursele și limitările specifice ale instituției sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice inacuratețe, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate ca urmare a utilizării sau aplicării lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului față de altele similare care nu sunt menționate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susținute în această publicație sunt ale autorilor și nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populație sau ale Fundației Cred.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire și actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin internet la adresa

Tipărit la

ISSN

Cuprins:

1.	Introducere	6
2.	Scop	6
3.	Metodologia de elaborare	6
	3.1. Etapele procesului de elaborare	6
	3.2. Principii	7
	3.3. Data reviziei	7
4.	Structură	7
5.	Definiții și evaluare (aprecierea riscului și diagnostic)	8
	5.1. Definiții	8
	5.1.1. Definiția convulsiilor	8
	5.1.2. Definiția diferitelor tipuri de convulsii	8
	5.1.3. Definiții ale afecțiunilor clinice care evoluează frecvent cu convulsii neonatale.....	9
	5.2. Evaluare	10
	5.2.1. Evaluare clinică	10
	5.2.2. Evaluare de laborator și paraclinică	11
	5.2.3. Diagnosticul diferențial al convulsiilor neonatale	12
6.	Conduită profilactică	13
7.	Conduită terapeutică	13
	7.1. Măsuri generale	13
	7.2. Tratamentul etiologic al convulsiilor neonatale	14
	7.3. Tratamentul specific cu anticonvulsivante al convulsiilor neonatale	17
	7.3.1. Principii generale	17
	7.3.2. Tratamentul anticonvulsivant de atac	18
	7.3.3. Terapia statusului epileptic	21
	7.3.4. Tratamentul anticonvulsivant de întreținere	22
	7.3.5. Durata tratamentului anticonvulsivant	22
	7.3.6. Eșecul terapiei anticonvulsivante	23
	7.3.7. Urmărirea nou-născutului care a prezentat convulsii neonatale	23
8.	Aspecte administrative	24
9.	Bibliografie	25
10.	Anexe	31
	10.1. Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirile de Consens	32
	10.2. Anexa 2. Gradele de recomandare și nivelele ale dovezilor	33
	10.3. Anexa 3. Tipuri clinice de convulsii neonatale	34
	10.4. Anexa 4. Epidemiologia convulsiilor neonatale	35
	10.5. Anexa 5. Factori de risc ai convulsiilor neonatale	35
	10.6. Anexa 6. Etiologia convulsiilor neonatale	36
	10.7. Anexa 7. Protocol de investigații paraclinice în convulsiile neonatale	39
	10.8. Anexa 8. Prognosticul convulsiilor neonatale în raport cu etiologia	39
	10.9. Anexa 9. Minifarmacopeea convulsiilor neonatale	40
	10.10. Anexa 10. Algoritm de conduită în convulsiile neonatale	50

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Pediatrie și Neonatologie a Ministerului Sănătății Publice

Prof. Dumitru Orășeanu

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Prof. Dr. Vlad I. Tica

Asociația de Neonatologie din România

Prof. Univ. Dr. Silvia Maria Stoicescu

Președinte – Prof. Univ. Dr. Silvia Maria Stoicescu

Co-președinte – Prof. Univ. Dr. Maria Stamatina

Secretar – Conf. Univ. Dr. Manuela Cucerea

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonatori:

Conf. Univ. Dr. Manuela Cucerea

Scriitor:

Dr. Monika Rusneac

Membri:

As. Univ. Dr. Marta Simon

Dr. Mădălina Cioată

Mulțumiri

Mulțumiri experților care au evaluat ghidul:

Prof. Univ. Dr. Maria Stamatina

Prof. Univ. Dr. Ilie Constantin

Dr. Adrian Ioan Toma

Dr. Maria Livia Ognean

Mulțumim Dr. Maria Livia Ognean pentru coordonarea și integrarea activităților de dezvoltare a Ghidurilor Clinice pentru Neonatologie.

Mulțumim Fundației Cred pentru suportul tehnic acordat pentru buna desfășurare a activităților de dezvoltare a Ghidurilor Clinice pentru Neonatologie și organizarea întâlnirilor de consens.

Abrevieri

EEG – electroencefalografie

SNC – sistem nervos central

aEEG – electroencefalografie integrată în amplitudine

AR – autosomal recesiv

VG – vârstă de gestație

GABA – acid gamma-amino-butiric

RMI – imagistică prin rezonanță magnetică

CT – computer-tomografie

LCR – lichid cefalorahidian

TINN – terapie intensivă neonatală

FC – frecvență cardiacă

TA – tensiune arterială

CPAP (continuous positive airway pressure) – presiune pozitivă continuă în căile aeriene

NMDA – N-metil-D-aspartat

CMV – citomegalovirus

HIV – virusul imunodeficienței umane

SGA (small for gestational age) – (nou-născut) mic pentru vârsta de gestație

LGA (large for gestational age) – (nou-născut) mare pentru vârsta de gestație

ADH – hormon antidiuretic

1. Introducere

Convulsiile neonatale reprezintă un capitol important în patologia neonatală, cu atât mai mult cu cât acestea se manifestă diferit față de alte vârste iar handicapul neurologic ulterior poate fi important^[1-5]. Convulsiile neonatale sunt convulsiile care apar în primele 28 de zile de viață la nou-născutul la termen sau până la vârsta postconcepțională de 44 de săptămâni pentru nou-născutul prematur (sau 4 săptămâni după termen), necesită recunoaștere imediată și tratament prompt. Factorii de risc care pot determina convulsii, cu sau fără encefalopatie secundară, pot fi materni, placentari, fetalii și patologia neonatală^[6]. Recunoașterea convulsiilor în perioada neonatală este deosebit de importantă, deoarece într-un număr semnificativ de cazuri acestea reprezintă manifestarea unor afecțiuni severe, în cazuri foarte rare sunt idiopatice iar prognosticul depinde de etiologie^[7-10].

Nou-născuții prezintă un risc crescut pentru a dezvolta convulsii deoarece bolile metabolice, defectele congenitale și bolile infecțioase se manifestă cu precădere în această primă perioadă a vieții. Manifestările convulsive constituie astfel factori de predicție pentru cazurile care vor evolua spre paralizie cerebrală infantilă, mai ales la grupele de nou-născuți cu risc. De aceea este importantă atât identificarea convulsiilor, determinarea etiologiei cât și tratarea lor corectă. Incidența convulsiilor variază foarte mult în diferitele studii publicate, ultimele date indicând o prevalență de 3/1000 nou-născuți la termen și 60/1000 nou-născuți prematuri^[11]. Există relativ puține date clinice relevante cu referire la eficacitatea anticonvulsivantelor în tratamentul convulsiilor neonatale^[12-15].

Se impune astfel elaborarea unui ghid național de diagnostic și tratament al convulsiilor, având în vedere variațiile în diagnosticarea și abordarea terapeutică a acestora în practica clinică.

Ghidul de diagnostic și tratament al convulsiilor neonatale este conceput la nivel național. Acesta precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului particularizat unui caz clinic concret care trebuie respectate de practicienii indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru neonatologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi științifice, tărie a afirmațiilor și grade de recomandare. În schimb, protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2. Scop

Scopul ghidului este diagnosticarea precoce și corectă a tuturor formelor de convulsii neonatale și instituirea unui tratament precoce și adecvat. Ghidul se adresează medicilor și asistentelor din fiecare maternitate indiferent de gradul ei, medicilor și asistentelor din unitățile mobile care asistă la nașterea unui copil sau asigură transportul neonatal. De asemenea, ghidul se adresează personalului medical în formare: studenți la facultățile de medicină și medici rezidenți.

Acest ghid este elaborat cu scopul de a atinge următoarele obiective:

- creșterea calității asistenței medicale perinatale
- actualizarea unei patologii neonatale cu impact important în morbiditatea neonatală
- sporirea calității examinării clinice și paraclinice a nou-născuților cu convulsii
- îmbunătățirea calității tratamentului nou-născuților cu convulsii
- aplicarea evidențelor în practica medicală
- integrarea unor servicii de monitorizare și de follow-up
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează clinicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitate între serviciile oferite de medici și asistente.

Se prevede ca acest ghid să fie adoptat pe plan local și regional.

3. Metodologia de elaborare

3.1. Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătății Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru neonatologie, Asociația de Neonatologie din România a organizat în 28 martie 2009 la București o întâlnire a instituțiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru neonatologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfășoară procesul de redactare a ghidurilor și implicarea diferitelor instituții. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a

procesului de elaborare a ghidurilor. A fost, de asemenea, prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, un plan de lucru și au fost agreate responsabilitățile pentru fiecare instituție implicată. A fost aprobată lista de subiecte a ghidurilor clinice pentru neonatologie și pentru fiecare ghid au fost aprobați coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE).

În data de 26 septembrie 2009, în cadrul Conferinței Naționale de Neonatologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen și agreate principiile, metodologia de elaborare și formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenta Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând scriitorul/scriitorii și o echipă de redactare, precum și un număr de experți evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost ales un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declarații de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractați și instruiți privind metodologia redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE și sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul citirii ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înțelege medicul de specialitate neonatologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

După verificarea din punctul de vedere al principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatare a rezultat versiunea a 2-a a ghidului, versiune care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experții selectați. Coordonatorul și Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare și încorporat, după caz, comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și au redactat versiunea a 3-a a ghidului. Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate, punct cu punct, în cadrul unor Întâlniri de Consens care au avut loc la București în perioada 7-8 decembrie 2009, respectiv 5-6 martie 2010, cu sprijinul Fundației Cred. Participanții la Întâlnirile de Consens sunt prezentați în Anexa 1.

Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct și au fost agreate prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Pediatrie și Neonatologie a Ministerului Sănătății Publice, Comisia de Pediatrie și Neonatologie a Colegiului Medicilor din România și Asociația de Neonatologie din România.

Ghidul a fost aprobat de către Ministerul Sănătății Publice prin Ordinul nr.

3.2. Principii

Ghidul clinic „Diagnosticul și tratamentul convulsiilor neonatale” a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare ale Ghidurilor clinice pentru neonatologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor clinice pentru Neonatologie și de Asociația de Neonatologie din România.

Grupul tehnic de elaborare a ghidului a căutat și selecționat, în scopul elaborării recomandărilor și argumentelor aferente, cele mai importante și mai actuale dovezi științifice (meta-analize, revizii sistematice, studii controlate randomizate, studii controlate, studii de cohortă, studii retrospective și analitice, cărți, monografii). În acest scop au fost folosite pentru căutarea informațiilor următoarele surse de date: Cochrane Library, Medline, OldMedline, Embase utilizând cuvintele cheie semnificative pentru subiectul ghidului.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată tăria afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3. Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2013 sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4. Structură

Acest ghid clinic este structurat în:

- definiții și evaluare (aprecierea riscului și diagnostic)
- conduită profilactică
- conduită terapeutică
- aspecte administrative
- bibliografie
- anexe.

5. Definiții și evaluare (aprecierea riscului și diagnostic)

5.1. Definiții

5.1.1. Definiția convulsiilor

Standard Convulsiile sunt manifestări clinice ale unor descărcări electrice paroxistice excesive și sincrone, datorate depolarizării neuronilor sistemului nervos central^[11,12,14,16,17]. **C**

Standard Perioada neonatală este intervalul cuprins între naștere și 28 de zile postnatal la nou-născutul la termen și vârsta de 44 de săptămâni postconcepțional la prematuri^[18]. **C**

5.1.2. Definirea diferitelor tipuri de convulsii

Standard Convulsiile clonice focale sunt contracții ritmice, repetitive ale unor grupe musculare specifice ale feței, membrelor sau trunchiului, cu ritm lent, de tip focal, multifocal sau hemiconvulsiv, localizate la o parte a corpului, cu posibilitatea de extindere sau migrare, neînsoțite de alterarea stării de conștiență, frecvent cu corespondent pe traseul electroencefalografic (EEG) (anexa 3)^[19,22]. **C**

Standard Convulsiile tonice focale sunt posturi asimetrice, susținute, tranzitorii ale trunchiului și extremităților sau devieri ale globilor oculari, cu corespondent pe traseul EEG (anexa 3)^[22]. **C**

Standard Convulsiile tonice generalizate se caracterizează printr-o postură tonică bilaterală, simetrică a membrelor, trunchiului și gâtului, în flexie, extensie sau mixte, asemănătoare poziției de decerebrare la copilul mai mare, uneori însoțite de apnee și mișcări oculare anormale (anexa 3)^[15,19,21,22]. **C**

Standard Convulsiile mioclonice sunt mișcări variate de tip epileptic și non-epileptic caracterizate de contracții musculare în regiuni bine definite - extremități proximale sau distale, întreaga extremitate, trunchi, diafragm, etc. -, focale, multifocale (generalizate) sau fragmentare, asociate cu leziuni difuze ale sistemului nervos central (SNC) (anexa 3)^[19,22]. **C**

Standard Spasmele sunt contracții musculare care implică mai ales mușchii trunchiului și ai membrelor, în flexie, extensie sau mixte, cu corespondent pe traseul EEG (rare la nou-născut)^[22]. **C**

Standard Convulsiile subtile, fruste (echivalențele convulsive sau automatismele motorii) sunt manifestări critice discrete, specifice vârstei de nou-născut, majoritatea fără corespondent pe traseul EEG: mișcări oro-bucal-linguale (masticăție, deglutiție, supt, mișcări repetitive ale limbii, protruzia limbii), oculare (mișcări oscilatorii sau neregulate oculare, deschideri repetate ale ochilor, devieri episodice sau nesustținute oculare, plafonare episodică, privire fixă, clipit), mișcări de progresiune (pedalare, înot, vâslire, rotarea brațelor, combinații ale acestor mișcări) (anexa 3)^[19,21,22]. **C**

Standard Convulsiile autonome sunt modificări clinice legate de sistemul nervos autonom (alterări ale frecvenței cardiace, respirației și tensiunii arteriale, roșeață, hipersalivație, midriază) de obicei asociate cu automatismele motorii^[22]. **C**

Standard Starea de rău convulsiv este definită de prezența unor convulsii clinice sau electrice persistente sau repetitive cu durată de peste 30 de minute asociate cu abolirea conștienței^[19]. **C**

Standard Convulsiile electroclinice sunt caracterizate prin suprapunerea în timp a manifestărilor critice clinice cu activitatea electrică convulsivă (înregistrată pe traseul EEG)^[22]. **C**

Standard Convulsiile clinice sunt manifestări critice clinice fără corespondent pe traseul EEG^[22]. **C**

Standard	Convulsiile electrice sunt manifestări critice înregistrate pe traseul EEG care nu sunt însoțite de nici un semn clinic ^[22] .	C
Standard	Convulsiile epileptice sunt convulsii generate de descărcări neuronale corticale hipersincrone, cu corespondent pe traseul EEG (electroclinice sau electrice) ^[22] .	C
Standard	Convulsiile non-epileptice sunt manifestări critice clinice fără corespondent pe înregistrarea EEG ^[22] .	C
Standard	Convulsiile criptogenice sunt convulsiile asociate cu alte semne și simptome care sugerează prezența unei leziuni a sistemului nervos central (SNC) ^[23] .	C
Standard	Convulsiile idiopatice sunt convulsiile care apar la un nou-născut aparent normal ^[23] .	C
Standard	Convulsiile reactive acute sunt convulsiile neonatale simptomatice care apar ca rezultat al unei game largi de etiologii posibile la această vârstă: encefalopatie hipoxic-ischemică, tulburări metabolice, infecții ale SNC sau sistemice, anomalii structurale cerebrale (hemoragii, infarcte cerebrale, anomalii congenitale) ^[23] .	C
Standard	Electroencefalografia (EEG) este o metodă de înregistrare a activității electrice cerebrale care permite identificarea convulsiilor electrice și electroclinice ^[14] .	C
Standard	Electroencefalograma reprezintă înregistrarea grafică a activității electrice cerebrale ^[14] .	C
Standard	Electroencefalografia integrată în amplitudine (aEEG) este o metodă de monitorizare continuă a funcției cerebrale bazată pe filtrarea și comprimarea electroencefalogramei astfel încât să poată fi evaluate în timp modificările și tendința activității electrocorticale de bază prin recunoașterea unor modele simple ^[24] .	C
Standard	VideoEEG este o metodă de evaluare concomitentă a activității electrice cerebrale și a comportamentelor clinice, cu rol în evaluarea concordanței dintre manifestările critice clinice și electrice ^[22] .	C
Standard	Comportamentele non-convulsive neonatale sunt acele comportamente neonatale care pot fi confundate cu convulsiile neonatale subtile: întindere (mai ales la prematur), mișcări dezordonate nespecifice, mișcări dezordonate de supt, tuse, căscat ^[22] .	C
Standard	Tremurăturile (jitteriness) reprezintă, de obicei, rezultatul exclusiv al unei stimulări senzitive, mai rar apar spontan, pot fi oprite prin flexia pasivă a membrului afectat sau restricționare, sunt ritmice, de amplitudine egală, neînsoțite de mișcări oculare anormale, creșterea tensiunii arteriale, tahicardie, bradicardie sau modificări ale EEG ^[16,22,23] .	C
	5.1.3. Definiții ale afecțiunilor clinice care evoluează frecvent cu convulsii neonatale	
Standard	Hipoglicemia neonatală reprezintă scăderea valorilor glicemiei sub 40 mg/dl sau sub 2,5 mmol/l ^[24,25] .	C
Standard	Hipocalcemia neonatală este definită de valori ale calciului seric total sub 7 mg/dl și ale calciului seric ionic sub 4 mg/dl ^[26,27] .	C
Standard	Hipomagneziemia neonatală este definită de valori ale magneziului seric sub 1,6 mg/dl ^[26] .	C
Standard	Hiponatremia neonatală este definită de valori ale sodiului seric sub 135 mmol/l ^[28] .	C
Standard	Hipernatremia neonatală este definită de valori ale sodiului seric peste 145 mmol/l ^[29] .	C
Standard	Piridoxin-dependența este o afecțiune genetică datorată deficitului de sinteză a neurotransmițătorului inhibitor (GABA) care necesită ca și cofactor piridoxina ^[21,27] .	C
Standard	Leucinoza (boala urinelor cu miros de sirop de arțar) este o boală metabolică congenitală cu transmitere autosomal recesivă (AR) determinată de un deficit enzimatic care interesează decarboxilazele și care antrenează perturbări ale metabolismului aminoacizilor ramificați ^[29] .	C
Standard	Fenilcetonuria este o boală metabolică congenitală cu transmitere AR determinată de deficitul de fenilalanin-hidroxilază, deficit care se soldează cu acumulare plasmatică de fenilalanină ^[29] .	C
Standard	Anomaliile enzimatice ale ciclului ureei sunt afecțiuni metabolice congenitale caracterizate prin deficiența congenitală a enzimelor care transformă amoniacul rezultat din dezaminarea aminoacizilor în uree ^[29] .	C
Standard	Acidemiile organice (propionică, izovalerică, metilmalonică) sunt afecțiuni metabolice congenitale caracterizate prin anomalii ale metabolismului acizilor	C

	organici care au ca manifestări comune episoade severe de acidoză și cetoză, manifestate clinic prin vărsături, deshidratare și convulsii ^[29] .	
Standard	Deficitul de biotinizază este o boală metabolică congenitală care afectează C	
Standard	reciclarea biotinei și are ca și consecință deficitul multiplu de carboxilaze ^[29] .	
Standard	Mioclonusul fiziologic din somnul liniștit (fără mișcări rapide oculare) este un C	
	sindrom nonepileptic cu debut în prima săptămână de viață, caracterizat de	
	episoade de mioclonii, de obicei bilaterale, sincrone și repetitive la nivelul	
	extremităților, cu durată de câteva minute, care apar doar în timpul somnului	
	liniștit, pot fi declanșate de anumiți stimuli (legănare), încetează brusc la trezire și	
	dispare în circa două luni ^[14,22]	
Standard	Mioclonusul fiziologic din somnul activ (cu mișcări rapide oculare) este un sindrom C	
	nonepileptic caracterizat de mioclonii unilaterale sau bilaterale care apar în timpul	
	somnului activ, afectând mai ales membrele superioare, fără legătură cu stimulii	
	senzitivi și cu prognostic favorabil ^[22] .	
Standard	Hiperekplexia (sau sindromul copilului înțepenit, „startle disease”) este o afecțiune C	
	cu transmitere autosomal dominantă caracterizată printr-un răspuns exagerat la	
	stimuli neașteptați asemănător cu miocloniile generalizate de care se deosebeste	
	prin faptul că se opresc prin restricționare (atingerea și prinderea extremității	
	afectate) ^[22] .	
Standard	Convulsiile familiale benigne sunt afecțiuni convulsivante idiopatice cu transmitere C	
	autosomal dominantă, debut neonatal, autolimitate (dispar la 1-6 luni de viață) și	
	prognostic favorabil pe termen îndelungat ^[2,14,27] .	
Standard	Sindromul convulsiilor de ziua a 5-a se caracterizează prin clonii focale sau C	
	multifocale repetate la nou-născuții la termen fără suferință hipoxică și neurologică	
	în primele zile de viață, copii la care examenul neurologic înainte și după crize	
	este normal ^[29] .	
Standard	Encefalopatia mioclonică precoce este un sindrom epileptic cu debut în perioada C	
	neonatală (chiar și intrauterin) caracterizat prin convulsii recurente severe, mai	
	ales mioclonice, clonice și spasme tonice și traseu EEG specific (de tip	
	supression-burst), cu etiologie mai ales metabolică congenitală și prognostic	
	nefavorabil ^[8] .	
Standard	Encefalopatia mioclonică infantilă precoce este un sindrom epileptic cu debut în C	
	perioada neonatală (chiar și intrauterin) caracterizat prin convulsii recurente	
	severe, mai ales mioclonice, clonice și spasme tonice și traseu EEG specific (de	
	tip supression-burst), asociat mai ales sindroamelor malformative cerebrale și	
	prognostic nefavorabil ^[8] .	
	5.2. Evaluare	
	5.2.1. Evaluarea clinică	
Standard	Medicul și asistenta trebuie să fie familiarizați cu tipologia convulsiilor neonatale B	
	(anexa 3) ^[14,22,30-32] .	
Argumentare	Recunoașterea convulsiilor neonatale permite intervenția precoce pentru III	
	identificarea cauzei și terapie de urgență în scopul limitării efectului nociv al	
	convulsiilor asupra creierului imatur al nou-născutului și prematurului ^[14,17,22,30-39] .	
Standard	Medicul trebuie să încerce să identifice, pe baza examenului clinic, tipul C	
	convulsiilor (anexa 3).	
Argumentare	Încadrarea manifestărilor critice în una din categoriile de convulsii caracteristice IV	
	perioadei neonatale permite medicului o orientare rapidă etiologică precum și	
	estimarea concordanței dintre manifestările critice clinice și activitatea electrică	
	cerebrală ^[22,38-40] .	
Standard	Medicul trebuie să efectueze o anamneză completă și corectă în cazul oricărui C	
	nou-născut care prezintă convulsii (anexa 4, 5 și 6) ^[1,35,43] .	
Argumentare	Datele anamnestice sunt foarte importante pentru că pot ajuta la identificarea IV	
	etiologiei și la stabilirea unui diagnostic și tratament corect ^[22,23,35] .	
Standard	Medicul trebuie să evalueze corect vârsta de gestație (VG) a nou-născutului cu B	
	convulsii.	
Argumentare	Stabilirea VG orientează asupra etiologiei convulsiilor: la nou-născutul la termen III	
	predomină convulsiile fruste sau clonice, secundare hemoragiei subarahnoidiene,	
	subdurale sau de la nivelul plexurilor choroide și encefalopatiei hipoxic – ischemice,	
	în timp ce la nou-născutul prematur sunt mai frecvente convulsiile tonice,	
	secundare mai ales hemoragiei intraventriculare (anexa 4) ^[1,4,17,21,28,41,42] .	

Standard	Medicul trebuie să efectueze un examen clinic complet și atent al nou-născutului pentru a evalua prezența traumatismelor, malformațiilor și a semnelor de infecție.	B
Argumentare	Observația clinică atentă poate decela prezența semnelor asociate traumatismelor obstetricale, infecțiilor și malformațiilor ceea ce permite un diagnostic precoce, tratament ținut și o primă apreciere privind prognosticul ^[15,46,47] .	III
Standard	Medicul trebuie să efectueze un examen neurologic al nou-născutului, complet și atent evaluând obligatoriu starea de conștiență, tonusul, postura, motilitatea activă și pasivă, mișcărilor anormale, reflexele arhaice și cele osteotendinoase, mișcărilor anormale oculare.	C
Argumentare	Evaluarea existenței și a gradului de afectare neurologică a nou-născutului este o etapă importantă în conduita pacientului cu convulsii neonatale ^[20,39,44,45] .	IV
Standard	Medicul trebuie să completeze examenul clinic cu evaluarea temperaturii cutanate, aspectului tegumentelor (paliditate, cianoză, hiperemie, echimoze, peteșii, leziuni tegumentare, icter, sindrom neurocutanat), tipului respirației (tahi/bradipnee, respirație periodică, gasp-uri, crize de apnee), frecvenței cardiace, pulsului periferic și a tensiunii arteriale.	C
Argumentare	Obținerea și interpretarea corectă a datelor despre modificările tegumentare și ale aparatului cardiovascular și respirator poate orienta medicul atât spre stabilirea etiologiei cât și asupra necesității instituirii măsurilor de susținere a funcțiilor vitale ^[39,43] .	IV
Standard	Medicul trebuie să observe și să descrie, documentând în foaia de observație, tipul manifestărilor convulsive clinice: aspect, localizare, grad de afectare (a extremității, feței sau trunchiului), secvențialitatea evenimentelor clinice, durata și timpul de recurență (anexa 3).	C
Argumentare	Descrierea corectă a tipului convulsiilor poate ajuta la diagnosticul diferențial cu mișcărilor și afecțiunile non-convulsive și poate sugera caracterul epileptic sau non-epileptic al acestora ^[22,44,48,49] .	IV
5.2.2. Evaluarea de laborator și paraclinică		
Standard	Medicul trebuie să indice investigații pentru diagnosticul etiologic al convulsiilor neonatale în paralel cu instituirea planului terapeutic de urgență (anexa 7).	B
Argumentare	Convulsiile neonatale reprezintă o urgență majoră ^[14,23,32,38,39,50,51] . Prezența convulsiilor la un nou-născut poate afecta statusul cardiorespirator al acestuia (hipoventilație, apnee, hipoxie, hiperemie, acidoză), determină creșterea glicolizei (cu hipoglicemie secundară) și duce la eliberarea de aminoacizi excitatori, toate acestea reprezentând căi patogenice pentru leziuni cerebrale secundare ^[14,50,51] .	III
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice efectuarea unei EEG cu mai multe canale la orice nou-născut cu convulsii.	B
Argumentare	Înregistrarea EEG permite diferențierea clară a convulsiilor epileptice de cele non-epileptice, informația fiind utilă atât pentru decizia instituirii terapiei anticonvulsivante cât și pentru formularea prognosticului ^[3,14,22,23,31,51,52-55] .	III
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice monitorizarea nou-născutului cu convulsii neonatale cu ajutorul aEEG.	B
Argumentare	Înregistrarea continuă aEEG permite identificarea corelațiilor dintre manifestările critice clinice și activitatea electrică cerebrală, monitorizarea duratei convulsiilor și a răspunsului acestora la tratament dar și evaluarea traseului electric cerebral bazal, informațiile oferite astfel putând fi folosite și pentru formularea unui prognostic pe termen lung ^[24,43,56-59] .	III
Opțiune	Medicul poate monitoriza nou-născutul cu convulsii cu ajutorul înregistrărilor videoEEG.	C
Argumentare	Înregistrarea videoEEG permite diagnosticul diferențial al convulsiilor neonatale clinice, electroclinice și electrice și ajută la caracterizarea tipului clinic de convulsii. Înregistrările videoEEG sunt utile mai ales în cazul convulsiilor rare, recurente sau subclinice ^[4,22,23,60-66] .	IV
Recomandare	Pentru interpretarea traseului EEG se recomandă ca medicul să țină cont de gradul de maturare cerebrală, medicația administrată, patologie, starea de somn sau veghe, artefacte date de mișcare ^[45,63] .	C
Argumentare	Cel mai adesea punctul de pornire al descărcărilor convulsive atât la prematur cât și la nou-născutul la termen este lobul temporal, dar aspectul traseului EEG de bază este diferit la diferite vârste de gestație, poate fi influențat de starea copilului (somn, veghe, mișcare) și de medicația administrată (anticonvulsivante,	IV

	sedative) ^[22,66] .	
Standard	Medicul trebuie să facă demersuri pentru stabilirea etiologiei convulsiilor neonatale prin investigații de laborator și paraclinice complete (anexa 7).	B
Argumentare	Convulsiile neonatale sunt asociate unei game vaste de afecțiuni perinatale ^[14,22,23] . Multe dintre convulsiile neonatale cedează rapid la tratamentul etiologic iar cuparea rapidă a convulsiilor previne apariția leziunilor cerebrale secundare ^[22,23,30,31,38,39,67] .	III
Standard	Medicul trebuie să indice obligatoriu, în cazul oricărui nou-născut care prezintă convulsii neonatale, un barem minim de investigații: glicemie, hemoleucogramă completă cu formulă leucocitară și trombocite, ionogramă serică, calcemie, magneziemie (anexa 7).	C
Argumentare	În majoritatea cazurilor investigațiile recomandate permit stabilirea etiologiei convulsiilor neonatale sau cel puțin orientează medicul spre alte etiologii posibile ^[23,39,68] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să efectueze investigații de laborator și paraclinice suplimentare (anexa 7) pentru elucidarea etiologiei convulsiilor neonatale în cazul în care baremul minim de investigații recomandat (mai sus) nu a permis identificarea cauzei convulsiilor.	C
Argumentare	Investigațiile suplimentare, de laborator și paraclinice enumerate în anexa 4 permit clarificarea etiologiei convulsiilor neonatale în marea majoritate a cazurilor (doar 1-5% din convulsiile neonatale sunt idiopatice) ^[14,18,23,69,70] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice efectuarea ecografiei transfontanelare în toate cazurile de convulsii neonatale.	B
Argumentare	Ecografia transfontanelară este o metodă de diagnostic rapidă, neinvazivă, care se poate efectua la patul bolnavului, cu sensibilitate și specificitate mare pentru hemoragiile intraventriculare, leziuni chistice postischemice, dilatații ale sistemului ventricular și unele malformații cerebrale, dar care oferă informații insuficiente în cazul leziunilor corticale și a colecțiilor sangvine subarahnoidiene ^[49,68,70-72] .	III
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice efectuarea unei RMI (imagistică prin rezonanță magnetică) craniene la nou-născutul cu convulsii la care ecografia transfontanelară nu a fost concludentă.	B
Argumentare	Imagistica prin rezonanță magnetică este cea mai sensibilă metodă de diagnostic imagistic a patologiei neurologice la nou-născut ^[68,72-74] .	III
Opțiune	În absența posibilității efectuării RMI, medicul poate opta pentru efectuarea unei computer-tomografii (CT) craniene dacă ecografia transfontanelară nu a fost posibilă sau este neconcludentă.	B
Argumentare	Computer-tomografia craniană este o metodă iradiantă de diagnostic imagistic cu sensibilitate și specificitate bune mai ales pentru hemoragiile și calcificările cerebrale, leziunile osoase și infecțiile neonatale ^[68,70,72] .	III
Recomandare	Se recomandă efectuarea puncției lombare și analiza completă a lichidului cefalorahidian (LCR) la orice nou-născut la care baremul minim de investigații exclude o cauză benignă a acestora (sunt excluse convulsiile reactive acute).	C
Argumentare	Recunoașterea și terapia promptă a infecțiilor neonatale ale SNC permit reducerea semnificativă a morbidității și mortalității consecutive acestor afecțiuni ^[8] .	IV
	5.2.3. Diagnosticul diferențial al convulsiilor neonatale	
Standard	Medicul și asistenta trebuie să diferențieze convulsiile neonatale de tremurături.	C
Argumentare	Tremurăturile sunt declanșate de stimuli senzitivi, dispar la flexia pasivă a membrilor, nu se însoțesc de mișcări oculare anormale, nu au substrat epileptic și prognosticul lor e favorabil ^[14,22,23,68,70] .	IV
Standard	Medicul și asistenta trebuie să diferențieze convulsiile neonatale de comportamentele neonatale non-convulsive.	C
Argumentare	Comportamentele non-convulsive neonatale (mișcările dezordonate de întindere, căscat, supt, screamătul pentru emisia de scaun, etc.) apar mai ales la prematur dar și la nou-născutul la termen normal și nu necesită nici un fel de intervenție ^[22,70] .	IV
Standard	Medicul și asistenta trebuie să diferențieze convulsiile neonatale de mioclonusul fiziologic din somnul activ.	C
Argumentare	Mioclonusul fiziologic din somnul activ (cu mișcări rapide oculare) este un sindrom non-epileptic benign caracterizat de mioclonii unilaterale sau bilaterale apărute în timpul somnului activ, cu prognostic favorabil ^[22,70] .	IV

Standard	Medicul și asistenta trebuie să diferențieze convulsiile neonatale de mioclonusul fiziologic din somnul liniștit.	C
Argumentare	Mioclonusul fiziologic din somnul liniștit (fără mișcări rapide oculare) este un sindrom non-epileptic cu debut în prima săptămână de viață care dispare în circa două luni, nu necesită investigații și terapie și are prognostic neurologic bun ^[14,22,70] .	IV
Standard	Medicul și asistenta trebuie să diferențieze convulsiile neonatale de hiperekplexie.	C
Argumentare	Hiperekplexia este o afecțiune non-epileptică declanșată de stimuli senzitivi, cu aspect tipic, care răspunde la restricționare, necesită terapie specifică și dispare spontan în jurul vârstei de 2 ani ^[14,22,70] .	IV
Standard	Medicul trebuie să diferențieze convulsiile neonatale de sindromul convulsiilor de ziua a 5-a.	C
Argumentare	Sindromul convulsiilor de ziua a 5-a apare la nou-născuți la termen fără suferință hipoxică și neurologică în primele zile de viață, pe fondul unui examen neurologic normal atât înainte cât și după crize, nu necesită terapie anticonvulsivantă și are prognostic favorabil ^[29,70] .	IV
Standard	Medicul trebuie să diferențieze convulsiile neonatale de convulsiile neonatale familiale benigne.	C
Argumentare	Convulsiile neonatale familiale benigne sunt afecțiuni convulsivante idiopatice cu debut neonatal, care dispar la 1-6 luni de viață și au prognostic favorabil pe termen îndelungat ^[14,70] .	IV

6. Conduită profilactică

Standard	Medicul și asistenta trebuie să recunoască la timp semnele și simptomele afecțiunilor neonatale cu risc crescut pentru apariția convulsiilor (encefalopatie hipoxic-ischemică, hipoglicemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hemoragii, infecții sistemice și ale SNC, etc.) (anexa 6).	C
Argumentare	Recunoașterea precoce a diferitelor afecțiuni perinatale a căror evoluție se poate complica prin apariția convulsiilor neonatale permite intervenția precoce pentru prevenirea manifestărilor critice și crește indexul de susceptibilitate al medicului și asistentei care monitorizează nou-născutul bolnav astfel încât să poată fi identificate la timp și cele mai discrete manifestări convulsive ^[18,39,44,56,70,75] .	IV
Standard	Medicul trebuie să trateze prompt și corect afecțiunile neonatale cu risc crescut pentru apariția convulsiilor (encefalopatie hipoxic-ischemică, hipoglicemie, hiponatremie, hipocalcemie, hipomagneziemie, hemoragii, infecții sistemice și ale SNC, etc.) (anexa 6).	C
Argumentare	Intervenția promptă și corectă pentru terapia afecțiunilor perinatale potențial generatoare de manifestări critice poate preveni apariția convulsiilor neonatale, diminuând riscul legat de efectul nociv al acestora pe un creier aflat deja în suferință metabolică ori hipoxică ^[39,51,56,67,70,75,76] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să nu prescrie profilactic terapie anticonvulsivantă pentru prevenirea crizelor convulsive asociate encefalopatiei hipoxic-ischemice perinatale.	A
Argumentare	Nu există suficiente dovezi privind reducerea mortalității și morbidității pe termen scurt și lung prin administrarea profilactică de anticonvulsivante la nou-născutul la termen diagnosticat cu encefalopatie hipoxic-ischemică perinatală ^[77] .	Ia
Standard	Medicul și asistenta trebuie să țină cont de potențialul nociv al convulsiilor neonatale și riscurile legate de apariția, persistența și recurența acestora.	B
Argumentare	Convulsiile neonatale pot complica evoluția nou-născutului atât pe termen scurt cât și pe termen îndelungat. În fază acută, convulsiile pot determina hipoventilație și apnee, cu hipoxie și hipercarbție secundare care, la rândul lor pot duce la colaps cardiovascular, crescând riscul de deces și leziuni neurologice secundare. Pe termen îndelungat, convulsiile cresc riscul de mortalitate, epilepsie, anomalii cognitive, de dezvoltare și paralizie cerebrală ^[23,30,40,67,76,77] .	III

7. Conduită terapeutică

Standard	7.1. Măsuri generale Medicul și asistenta trebuie să considere convulsiile neonatale drept urgențe medicale ^[49,60] .	B
-----------------	--	----------

Argumentare	Convulsiile netratate la timp interferă cu ventilația și precipită colapsul cardiovascular, compromițând procesul de autoreglare cerebrală vasculară și crescând riscul de leziuni cerebrale secundare ^[23,30,67,76-78] .	IIb
Standard	Medicul curant trebuie să asigure îngrijirea nou-născutului cu convulsii neonatale în unități de nivel III.	E
Argumentare	În România doar unitățile neonatale de nivel III au competențele necesare îngrijirii corecte și complexe și monitorizării nou-născutului care prezintă convulsii ^[79] .	E
Standard	Medicul curant din unitățile neonatale de grad 0, I și II trebuie să asigure terapia de urgență a convulsiilor neonatale și transferul rapid al nou-născutului cu convulsii spre unitățile de nivel III.	E
Argumentare	În România doar unitățile neonatale de nivel III au competențele necesare îngrijirii corecte și complexe și monitorizării nou-născutului care prezintă convulsii ^[79] . Întârzierea inițierii terapiei poate accentua degradarea statusului nou-născutului ^[14,50,51,70] .	
Standard	Medicul trebuie să indice instituirea măsurilor terapeutice de urgență pentru cuparea crizelor convulsive în paralel cu investigațiile necesare pentru diagnosticul etiologic al convulsiilor neonatale.	B
Argumentare	Convulsiile neonatale reprezintă o urgență majoră. Prezența convulsiilor poate afecta statusul cardiorespirator al nou-născutului, determină creșterea glicolizei și duce la eliberarea de aminoacizi excitatori, căi patogenice pentru leziuni cerebrale secundare ^[14,50,51,70] . Stabilirea etiologiei permite instituirea rapidă a tratamentului etiologic și cuparea convulsiilor reactive acute ^[1,23,39,44,70] .	III
Standard	Medicul trebuie să dispună internarea nou-născutului cu convulsii neonatale în unitatea de terapie intensivă neonatală (TINN) pentru monitorizare, investigații și tratament.	B
Argumentare	Internarea nou-născutului în TINN permite monitorizarea clinică și paraclinică atentă, intervenția promptă pentru instituirea măsurilor de susținere a funcțiilor vitale în cazul în care convulsiile neonatale determină alterarea statusului cardiovascular și supravegherea atentă a terapiei specifice ^[22,23,30,39,77,78] .	IIb
Standard	Medicul și asistenta trebuie să asigure condiții de neutralitate termică și să monitorizeze temperatura nou-născutului cu convulsii neonatale.	C
Argumentare	Hipotermia dar și hipertermia pot induce sau agrava dezechilibre metabolice și hidroelectrolitice și cresc riscul de leziuni cerebrale ^[68,80] .	IV
Standard	Medicul și asistenta trebuie să evalueze și să monitorizeze clinic și paraclinic statusul respirator, cardiac, circulator și metabolic al nou-născutului cu convulsii neonatale.	C
Argumentare	Convulsiile neonatale pot afecta statusul cardiorespirator al nou-născutului (secundar hipoxiei și hipercarbiei asociate tulburărilor respiratorii) și determină creșterea glicolizei cu risc secundar de hipoglicemie sau agravare a unei hipoglicemii preexistente ^[14,22,39,50,51] . Pulsoximetria și analiza gazelor sangvine oferă informații asupra gradului de afectare a ventilației, estimarea colorației, frecvenței cardiace (FC) și tensiunii arteriale (TA) permit evaluarea statusului cardio-circulator iar măsurarea glicemiei tranșează diagnosticul de hipoglicemie ^[39] .	IV
Standard	Medicul și asistenta trebuie să instituie de urgență măsurile de reanimare neonatală în cazul nou-născutului cu convulsii neonatale aflat în colaps cardiovascular.	B
Argumentare	Instituirea promptă a măsurilor de resuscitare neonatală (conform ghidului de reanimare neonatală) în cazul nou-născutului cu colaps cardio-vascular crește șansa de supraviețuire a acestuia și scade riscul de leziuni neurologice secundare hipoxiei, hipercarbiei, acidozei și hipoglicemiei asociate și de compromitere respiratorie ^[11,14,19,22,39,49,50,51,81] .	III
Standard	Medicul și asistenta trebuie să asigure suportul respirator al nou-născutului cu convulsii neonatale în funcție de gradul de compromitere a funcției respiratorii.	C
Argumentare	Asigurarea suportului respirator adecvat (oxigenoterapie, ventilație cu presiune pozitivă modul CPAP sau ventilație asistată pe sonda endotraheală) scade riscul de hipoxie, hipercarbie și leziuni hipoxic-ischemice secundare ^[14,19,21,57,68,70] .	IV
Standard	Medicul și asistenta trebuie să asigure suportul cardio-vascular al nou-născutului cu convulsii neonatale în funcție de gradul de compromitere cardio-circulatorie.	C
Argumentare	Asigurarea suportului cardio-circulator adecvat (umplerea patului vascular cu volum-expanderi, suport inotrop, etc.) scade riscul de hipoxie, hipoxemie și ischemie cerebrală și miocardică și, implicit, riscul leziunilor cerebrale hipoxic-ischemice secundare ^[39,57] .	IV

Standard	Medicul și asistenta trebuie să corecteze rapid hipoglicemia și să asigure suportul metabolic necesar bunei desfășurări a metabolismului celular cerebral.	C
Argumentare	Glucosa este indispensabilă metabolismului celular cerebral, hipoglicemia având potențialul de a induce leziuni cerebrale, de a agrava leziunile preexistente, poate fi cauza convulsiilor și poate induce manifestările critice neonatale ^[10,23,39,43,57,68] .	IV
Standard	Medicul trebuie să asigure cel puțin o linie venoasă la orice nou-născut care prezintă convulsii neonatale.	C
Argumentare	Convulsiile neonatale reprezintă o urgență iar majoritatea medicamentelor indicate în această situație (volum-expanderi, soluție glucozată, calciu gluconic, antibiotice, anticonvulsivante, etc.) trebuie administrate intravenos ^[39,57,81,82,68] .	IV
7.2. Tratamentul etiologic al convulsiilor neonatale		
Standard	Medicul trebuie să inițieze de urgență tratamentul etiologic al convulsiilor neonatale dacă etiologia acestora a fost elucidată.	B
Argumentare	Administrarea tratamentului țintit etiologic permite cuparea rapidă a convulsiilor reactive acute ^[21,14,39,70,78] .	III
Standard	În cazul decelării hipoglicemiei neonatale medicul trebuie să prescrie un bolus de 2 ml/kgc glucoză 10% urmat de o perfuzie continuă cu glucoză cu ritm de 6-8 mg/kgc/min.	C
Argumentare	Hipoglicemia este o cauză frecventă de convulsii neonatale iar corectarea deficitului de glucoză duce la dispariția crizelor convulsive ^[22,39,70] . Hipoglicemia poate împiedica acțiunea altor medicamente administrate pentru cuparea convulsiilor neonatale și exacerbează efectele nocive cerebrale ale acestora ^[14] . Doza de glucoză recomandată corectează rapid glicemia, iar ritmul recomandat al perfuziei este rata de producere de către organism a glucozei ^[14,70] .	IV
Standard	În cazul în care hipocalcemia este cauza convulsiilor neonatale, medicul trebuie să administreze de urgență 100-200 mg/kgc (1-2 ml/kgc) calciu gluconic 10% intravenos în 5-10 minute.	C
Argumentare	Doza recomandată administrată intravenos în bolus corectează rapid deficitul de calciu în marea majoritate a cazurilor. Administrarea rapidă a calciului intravenos poate induce tulburări de ritm cardiac ^[39,68,70] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul și asistenta să monitorizeze clinic și/sau paraclinic frecvența cardiacă în timpul administrării intravenoase de calciu.	C
Argumentare	Administrarea rapidă a calciului intravenos poate induce tulburări de ritm cardiac ^[39,68,70] .	IV
Opțiune	În cazul în care hipocalcemia este cauza convulsiilor neonatale, medicul poate să administreze de urgență 0,2 ml/kgc clorură de calciu 10% intravenos în 5-10 minute.	A
Argumentare	Clorura de calciu poate fi folosită pentru corecția hipocalcemiei neonatale dar conține o cantitate mai mare de calciu ionic decât calciul gluconic (13,6 mEq Ca ⁺⁺ /g versus 4,65 mEq Ca ⁺⁺ /g) (27 mg/ml versus 9,8 mg/ml) și produce necroză cutanată severă în cazul infiltrării paravenoase ^[83,84] .	Ib
Standard	În cazul convulsiilor neonatale hipocalcemice, medicul trebuie să continue terapia de substituție cu calciu în doză de 400-500 mg/kgc/zi intravenos sau per os.	C
Argumentare	Doza recomandată asigură nevoile de calciu ale nou-născutului cu hipocalcemie ^[7,39,83] .	IV
Standard	În cazul în care hipocalcemia este cauza convulsiilor neonatale, medicul trebuie să identifice și să trateze cauza deficitului de calciu.	C
Argumentare	Hipocalcemia neonatală poate debuta precoce (la anumite categorii de nou-născuți cu risc, de obicei asociat unor afecțiuni precum prematuritatea, diabetul zaharat matern și asfixia la naștere sau terapii, ca de exemplu administrarea de bicarbonat de sodiu) sau tardiv (alimentația cu lapte de vacă sau formule cu conținut scăzut de calciu și crescut de fosfor și alimentație parenterală prelungită incorectă). Identificarea și corectarea cauzei și suplimentarea cu calciu duce la dispariția hipocalcemiei și a efectelor acesteia ^[7,14,85] .	IV
Recomandare	În cazul convulsiilor hipocalcemice neonatale se recomandă ca medicul să prescrie și să administreze magneziu.	C
Argumentare	Administrarea de calciu duce la creșterea excreției renale de magneziu ceea ce duce la sau agravează un eventual deficit de magneziu și împiedică cuparea crizelor convulsive. Administrarea de magneziu poate corecta atât deficitul de magneziu cât și deficitul de calciu, probabil prin mobilizarea calciului din os spre plasmă ^[14,20,70] .	IV
Standard	În cazul în care hipomagnezemia este cauza convulsiilor neonatale, medicul trebuie	C

	să administreze 2,5-5 mg magneziu ^[85] elemental/kgc/doză din soluția de sulfat de magneziu 20% intravenos (0,1-0,2 mmol/kgc/doză) ^[85] lent în 15-20 minute.	
Argumentare	Doza recomandată corectează deficitul acut de magneziu, administrarea lentă previne apariția bradicardiei și hipotensiunii ^[39,85] .	IV
Standard	În cazul în care hipomagneziemia este cauza convulsiilor neonatale, medicul trebuie să identifice și să trateze cauza deficitului de magneziu.	C
Argumentare	Identificarea și corectarea cauzei hipomagneziemiei (rezerve scăzute la naștere, absorbție diminuată, pierderi intestinale sau renale, aport crescut de fosfat, etc.) permite stabilizarea nivelului seric al magneziului ^[85] .	IV
Standard	În prezența hiponatremiei sau a hipernatremiei medicul trebuie să prescrie terapia specifică acestor afecțiuni.	C
Argumentare	Identificarea și corectarea cauzei deficitului sau excesului de sodiu corectează nivelul seric al acestuia și previne efectele negative ale dezechilibrelor serice de sodiu ^[39,70,86] .	IV
Standard	În cazul în care convulsiile neonatale apar în contextul unei encefalopatii hipoxic-ischemice perinatale medicul trebuie să prescrie tratamentul specific al acestei afecțiuni, individualizat în funcție de forma clinică și tipul de severitate.	C
Argumentare	Asigurarea unei ventilații și perfuzii eficiente, menținerea TA și a normoglicemiei, controlul convulsiilor și monitorizarea și terapia disfuncțiilor hipoxic-ischemice ale celorlalte organe și sisteme (rinichi, tub digestiv) reprezintă punctele cheie ale managementului encefalopatiei hipoxic-ischemice perinatale ^[39,87] .	IV
Standard	În cazul în care convulsiile neonatale apar în contextul unei hemoragii cerebrale medicul trebuie să prescrie tratamentul specific al hemoragiilor cerebrale, individualizat în funcție de tipul și severitatea hemoragiei.	V
Argumentare	Prevenirea și corecția tulburărilor hemodinamice majore (hipotensiune, hipertensiune, fluctuații ale fluxului sangvin cerebral), terapia promptă și corectă a suferințelor respiratorii adesea asociate și a eventualelor anomalii de coagulare sunt principalele obiective ale terapiei nou-născutului cu hemoragie cerebrală ^[39,87] .	IV
Standard	În cazul în care convulsiile neonatale apar în contextul unei infecții sistemice sau a SNC medicul trebuie să prescrie antibiotice intravenos conform antibiogramei, etiologiei suspectate sau spectrului bacterian al florei din unitate (în absența antibiogramei) în dozele și cu ritmul corespunzător vârstei de gestație a nou-născutului și tipului de infecție.	C
Argumentare	Administrarea promptă de antibiotice intravenos în asociere și în doze corecte în funcție de etiologia suspectată de îndată ce medicul are suspiciunea de infecție (anamnestică, clinică sau paraclinică) reprezintă premiza eficienței terapeutice în infecțiile neonatale, fie materno-fetale, fie dobândite postnatale ^[39,88] .	IV
Opțiune	Medicul poate prescrie Acyclovir dacă există suspiciunea unei infecții herpetice.	C
Argumentare	Unii autori recomandă administrarea de Acyclovir dacă contextul clinico-anamnestic sugerează prezența unei infecții cerebrale sau sistemice herpetice ^[70,89] .	IV
Standard	În cazul în care convulsiile neonatale se asociază unei anomalii structurale congenitale a SNC medicul trebuie să indice terapia specifică pentru anomalia respectivă.	C
Argumentare	În cazul anomaliilor structurale congenitale, instituirea terapiei specifice (de exemplu tratament neurochirurgical în cazul anomaliilor vasculare congenitale) se poate solda cu dispariția convulsiilor. De obicei, în anomaliile structurale congenitale, chiar și terapia anticonvulsivantă agresivă nu reușește să cupeze convulsiile ^[39,70,87] .	IV
Standard	În cazul în care se suspicionează apariția convulsiilor neonatale în contextul unei boli metabolice congenitale medicul trebuie să: - asigure suportul vital (respirație, perfuzie) - oprească alimentația enterală - asigure suportul metabolic prin administrarea de glucoză în perfuzie - continue investigațiile de laborator pentru a elucida diagnosticul.	C
Argumentare	Aplicarea recomandărilor de mai sus asigură limitarea efectelor nocive ale acumulării metaboliților toxici (secundare deficitului metabolic) și necesarul caloric și energetic până la elucidarea diagnosticului ^[70,90] .	IV
Standard	În cazul în care convulsiile neonatale apar în contextul unei boli metabolice congenitale medicul trebuie să prescrie terapia specifică acestei afecțiuni.	C
Argumentare	După stabilirea tipului deficitului metabolic congenital, aplicarea terapiei specifice este condiția esențială pentru buna funcționare a tuturor metabolismelor celulare și	IV

	prognosticului favorabil pe termen îndelungat ^[90] .	
Standard	În cazul în care convulsiile neonatale apar în contextul unei intoxicații incidentale cu anesthetic administrat mamei medicul trebuie să prescrie tratamentul specific individualizat în funcție de tipul și severitatea intoxicației.	
Argumentare	În funcție de tipul și severitatea intoxicației, pentru eliminarea drogului din circulația sangvină a nou-născutului (și dispariția convulsiilor) pot fi necesare administrarea de diuretic, acidifierea urinei sau exsangvinotransfuzia ^[70,91] .	IV
Standard	În cazul în care convulsiile neonatale apar în contextul unui sindrom de abstenență la droguri recreaționale ingerate de mamă, medicul trebuie să prescrie tratamentul specific individualizat în funcție de tipul și severitatea intoxicației.	C
Argumentare	Aplicarea măsurilor specifice de îngrijire și tratament duce, de cele mai multe ori, la dispariția simptomelor sindromului de sevraj la drogurile recreaționale ingerate de mamă. În unele situații (de exemplu în sindromul de sevraj la cocaină) poate fi necesară administrarea de anticonvulsivant ^[70,91] .	IV
Standard	În cazul în care convulsiile neonatale apar în contextul unei encefalopatii hiperbilirubinemice neonatale medicul trebuie să prescrie tratamentul specific individualizat în funcție de etiologia și severitatea hiperbilirubinemiei.	C
Argumentare	Terapia promptă și corectă a hiperbilirubinemiei neonatale și a factorilor favorizanți ai acesteia duce la dispariția convulsiilor asociate acestei situații ^[70] .	IV
7.3. Tratamentul specific cu anticonvulsivante în convulsiile neonatale		
7.3.1. Principii generale		
Standard	În cazul în care convulsiile neonatale nu răspund la tratamentul etiologic aplicat corect medicul trebuie să ia în considerare terapia specifică cu anticonvulsivante.	C
Argumentare	Convulsiile care nu cedează la terapia etiologică pot complica evoluția clinică a nou-născutului prin agravarea statusului respirator și cardio-circulator și pot determina, pe termen îndelungat, anomalii de creștere și dezvoltare cerebrală ^[14,39,51,67,91] .	IV
Standard	Medicul trebuie să prescrie terapie anticonvulsivantă numai după stabilizarea cardiorespiratorie și circulatorie.	C
Argumentare	Convulsiile pot afecta statusul respirator, cardiac și hemodinamică ^[14,38,39,70,91] .	IV
Standard	Medicul trebuie să țină cont de potențialul nociv și riscurile asociate administrării de anticonvulsivante la nou-născut.	B
Argumentare	Majoritatea anticonvulsivantelor utilizate pentru terapia convulsiilor neonatale sunt, în același timp, sedative și, în doze mari, deprimă respirația ^[14,31,39,76] . Unele anticonvulsivante (Fenitoin, Lidocaina, Fenobarbitalul) au potențial cardiotoxic (cu hipotensiune și aritmie secundare) iar valproatul de sodiu este hepatotoxic ^[76] . Utilizarea de durată a anticonvulsivantelor poate inhiba dezvoltarea cerebrală ^[77] .	III
Standard	Medicul trebuie să țină cont de particularitățile farmacocinetice ale anticonvulsivantelor la nou-născut.	C
Argumentare	La nou-născut, anticonvulsivantele au timp de înjumătățire mai lung ca urmare a absorbției orale reduse (datorită golirii gastrice tardive, acidității diminuate, suprafeței mici de absorbție și fluxului sangvin splanhnic redus), legării scăzute de proteinele plasmatică (în condițiile unei hipoalbuminemii fiziologice și ca urmare a competiției cu bilirubina și acizii grași pentru locus-urile de legare), metabolizării hepatice lente (datorită imaturității enzimatică) și excreției renale întârziate (datorită imaturității renale) ^[38] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice efectuarea EEG la orice nou-născut care prezintă convulsii neonatale.	C
Argumentare	Înregistrarea EEG standard este cea mai sensibilă și specifică metodă de diagnostic a convulsiilor neonatale și de evaluare a eficienței anticonvulsivantelor. Interpretarea traseului EEG standard necesită pregătire profesională de specialitate (neurologie pediatrică) ^[22,32,91] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice monitorizare EEG la orice nou-născut care primește tratament cu anticonvulsivant.	C
Argumentare	Monitorizarea EEG este o metodă eficientă de evaluare a eficienței terapiei anticonvulsivante și a convulsiilor electrice la nou-născutul paralizat farmacologic. Interpretarea traseului EEG înregistrat prin monitorizare necesită pregătire profesională de specialitate (neurologie pediatrică) ^[22,30,91] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice monitorizarea continuă a EEG pe durata tratamentului în unitatea neonatală ^[32] .	C
Argumentare	Monitorizarea aEEG evidențiază activitatea electrică de tip convulsivant și permite	IV

	observarea dispariției paroxismelor cerebrale sub tratament. Interpretarea traseului aEEG este simplă, rapidă și poate fi efectuată și de către medicul neonatolog ^[22,24,30] .	
Opțiune	Medicul poate opta pentru monitorizarea videoEEG a terapiei anticonvulsivante.	C
Argumentare	VideoEEG este o metodă utilă pentru diagnosticul convulsiilor neonatale și evaluarea terapiei anticonvulsivante dacă luminozitatea camerei este adecvată și camera surprinde în întregime fața și corpul nou-născutului ^[22] . Interpretarea traseului EEG standard necesită pregătire profesională de specialitate (neurologie pediatrică) ^[22,30] .	IV
Standard	Medicul și asistenta trebuie să monitorizeze clinic și paraclinic continuu statusul respirator, funcția cardiacă și circulatorie a nou-născutului în tratament cu anticonvulsivant.	C
Argumentare	Convulsiile pot afecta statusul respirator, cardiac și hemodinamic ^[14,38,39,70,91] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să inițieze terapia convulsiilor neonatale cu anticonvulsivant dacă durata convulsiilor neonatale depășește 3 minute sau convulsiile se repetă de mai mult de 3 ori într-o oră sau determină compromitere cardio-circulatorie și respiratorie.	A
Argumentare	Deși este unanim acceptat faptul că convulsiile neonatale reprezintă o manifestare a compromiterii neurologice indiferent de etiologie, cu efect nefavorabil asupra dezvoltării neurologice, nu există dovezi suficiente de puternice care să justifice terapia cu anticonvulsivante în toate cazurile de convulsii neonatale. Dovezile existente sunt insuficiente pentru a recomanda un anume anticonvulsivant ca fiind cel mai eficient pentru terapia convulsiilor neonatale ^[76] .	Ia
Standard	Medicul trebuie să inițieze terapia anticonvulsivantă agresiv în afecțiunile convulsivante de tip epileptic cu debut neonatal (encefalopatia mioclonică precoce și encefalopatia mioclonică infantilă precoce).	C
Argumentare	Aceste afecțiuni necesită terapie specifică anticonvulsivantă agresivă, fiind frecvent refractare la terapia cu anticonvulsivantele utilizate în mod uzual și la dozele uzuale ^[14,38] .	IV
Standard	Pentru stabilirea tipului și dozei de anticonvulsivant pentru terapia sindroamelor epileptice cu debut neonatal medicul neonatolog trebuie să se consulte cu medicul neurolog pediatru.	E
Argumentare	Sindroamele epileptice cu debut neonatal sunt rare iar medicul neurolog pediatru are competența necesară conducerii terapiei anticonvulsivante în aceste situații.	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să monitorizeze nivelul seric al anticonvulsivantelor administrate pentru terapia convulsiilor neonatale.	C
Argumentare	Pentru stabilirea dozei de întreținere este ideal să se poată monitoriza nivelul seric al anticonvulsivantelor administrate datorită farmacocineticii variabile la acest segment de vârstă ^[39,91] . Monitorizarea nivelului seric este importantă și în situații în care metabolizarea hepatică și eliminarea renală sunt afectate (de exemplu în encefalopatia hipoxic-ischemică severă) pentru a evita efectele toxice ^[39] .	IV
Recomandare	Pentru a maximiza eficiența și a minimaliza riscurile și efectele adverse ale anticonvulsivantelor se recomandă ca medicul să trateze convulsiile neonatale cu un singur anticonvulsivant la doza maximă admisă înainte de a trece la asocierea sau la alegerea unui alt drog.	A
Argumentare	Nici unul din anticonvulsivantele studiate pentru terapia convulsiilor neonatale nu poate fi considerat „ideal” iar efectele adverse ale asocierii anticonvulsivantelor sunt insuficient cunoscute în afara asocierii Fenobarbital – Fenitoin ^[76,70] .	Ia
Recomandare	Se recomandă consultarea cu medicul neurolog pediatru în cazul oricăror manifestări convulsive neonatale cu excepția convulsiilor reactive acute care cedează prompt la tratamentul etiologic.	C
Argumentare	Orice copil cu convulsii care necesită terapie specifică anticonvulsivantă prezintă risc de sechele neuropsihomotorii deci și urmări neurologice pe termen îndelungat ^[14,19] .	IV
Recomandare	7.3.2. Tratamentul anticonvulsivant de atac Se recomandă ca medicul să administreze Fenobarbital ca anticonvulsivant de primă linie în convulsiile neonatale care îndeplinesc condițiile de mai sus.	C
Argumentare	Fenobarbitalul constituie medicamentul de primă alegere, are eficacitate bună, efecte secundare rezonabile și farmacocinetică cunoscută atât la nou-născutul matur cât și la prematur ^[1,7,44,81,82] . Fenobarbitalul este preferat Fenitoinei pentru că poate fi folosit cu ușurință și ca terapie de întreținere, pătrunde rapid în LCR, are efect rapid, farmacocinetică cunoscută ^[14,39] și eficacitate egală ^[14,76] .	IV
Standard	Medicul trebuie să prescrie Fenobarbital în doză de atac de 20 mg/kgc/doză	C

	intravenos lent (peste 15 minute, cu ritm sub 1 mg/kgc/minut) sau în perfuzie în convulsiile neonatale în care se decide administrarea de anticonvulsivant.	
Argumentare	Doza și modul de administrare sunt recomandate de marea majoritate a experților pentru terapia convulsiilor neonatale (nivele serice de 20 μg/ml) cu minime efecte adverse ^[14,22,38,39,53,70,91] . Calea intramusculară duce la o absorbție mai lentă și inegală, efectul instalându-se mai tardiv ^[1,7,44,81,82,53,70] . Pentru obținerea unui nivel seric echivalent, în cazul administrării intramusculare doza trebuie să fie cu 10-15% mai mare decât cea administrată intravenos ^[14] .	IV
Recomandare	Dacă crizele convulsive nu cedează la administrarea de Fenobarbital intravenos în doză de atac, se recomandă ca medicul să crească doza de Fenobarbital în trepte de 5 mg/kgc la interval de 5 minute până la o doză maximă de 40 mg/kgc.	B
Argumentare	Fenobarbitalul are efecte anticonvulsivante limitate, în doză de 20 mg/kgc controlează aproximativ 25% din convulsii, creșterea dozei permite controlul a peste 40% din convulsiile neonatale ^[14,30,70,89] . În doze mai mari de 40 mg/kgc nu se obțin efecte terapeuțice mai bune, efectul sedativ se prelungește peste câteva zile și riscul de depresie respiratorie și cardiotoxicitate cresc progresiv ^[14,30,70] .	III
Recomandare	Se recomandă ca în momentul în care se decide administrarea dozei maxime de atac de Fenobarbital medicul să asigure respirația nou-născutului, la nevoie, chiar și prin intubație și ventilație asistată.	C
Argumentare	Fenobarbitalul este un anticonvulsivant cu relație doză-concentrație serică predictibilă. Administrarea unor doze de peste 20 mg/kgc se soldează cu creșterea nivelului seric peste 40 mcg/ml, concentrații la care crește riscul de depresie respiratorie și comă ^[21,69,84] .	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să administreze Fenitoin ca anticonvulsivant de primă linie în convulsiile neonatale în cazul în care nu este disponibil preparatul de Fenobarbital pentru administrare intravenoasă.	C
Argumentare	Fenitoina și Fenobarbitalul sunt la fel de eficiente în controlul convulsiilor neonatale ^[13,39,76,93,94,95] . Fenitoina inhibă canalele de sodiu necesare pentru activarea potențialului de acțiune ^[30] . Fenitoina are farmacocinetică nonliniară și rată variabilă a metabolismului hepatic ceea ce obligă la individualizarea dozelor prin monitorizarea nivelului seric ^[39] .	IV
Standard	Medicul trebuie să nu prescrie Fenitoin în cazul nou-născuților care prezintă bloc atrioventricular sau bradicardie sinusală.	C
Argumentare	Fenitoina este cardiotoxică, având potențialul de a induce tulburări de ritm și colaps cardiovascular ^[14,53,70] .	IV
Standard	Medicul trebuie să prescrie Fenitoin în doză de atac de 15-20 mg/kgc în perfuzie endovenoasă cu ritm de maxim 50 mg/minut (0,5 mg/kgc/min).	C
Argumentare	Doza și ritmul recomandate realizează niveluri serice terapeuțice de 15-20 μg/ml ^[14] fără efecte adverse semnificative cardiovasculare și respiratorii ^[14,39,53] . Administrarea intramusculară a Fenitoinii duce la absorbția eratică a drogului și se poate solda cu necroză musculară ^[53,91] .	IV
Recomandare	În cazul convulsiilor neonatale refractare la administrarea de Fenobarbital în doză maximă de atac se recomandă ca medicul să asocieze în schema terapeutică Fenitoin în doză de 15-20 mg/kgc în perfuzie endovenoasă cu ritm de maxim 50 mg/minut (aproximativ 30 de minute).	B
Argumentare	Asocierea Fenobarbital plus Fenitoin în doze maxime controlează 70% din convulsiile neonatale ^[14,30] .	III
Standard	În cazul în care se administrează Fenitoin pentru terapia convulsiilor neonatale medicul și asistenta trebuie să monitorizeze atent frecvența și ritmul cardiac ^[14,39,53,70,91] .	C
Argumentare	Fenitoina este cardiotoxică, având potențialul de a induce tulburări de ritm și colaps cardiovascular ^[14,53,70] .	IV
Opțiune	Medicul poate să administreze Fosfenitoin ca anticonvulsivant de primă linie în convulsiile neonatale în cazul în care nu este disponibil preparatul de Fenobarbital pentru administrare intravenoasă.	C
Argumentare	Administrarea de Fosfenitoin (ester foarte hidrosolubil, neutru al fenitoinii) are mai puține efecte adverse decât Fenitoina ^[14,39] . Fosfenitoina este convertită în Fenitoină în aproximativ 8-15 minute iar doza se calculează prin raportare la cea de Fenitoină (1,5 mg Fosfenitoina este echivalentul a 1 mg de Fenitoină) ^[14] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de	B

	Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Midazolam în doză de 0,05-0,15 mg/kgc/doză intravenos lent (15 minute) sau în perfuzie.	
Argumentare	Dovezile privind eficiența Midazolamului în terapia convulsiilor neonatale sunt încă controversate ^[91,96-98] . Doza și ritmul recomandate previn apariția efectelor adverse cardio-respiratorii ^[53,91] .	III
Opțiune	În cazul în care s-a reușit cuparea convulsiilor neonatale cu Midazolam medicul poate prescrie continuarea tratamentului prin administrarea unei doze de 0,05-0,15 mg/kgc/doză intravenos lent (15 minute) sau în perfuzie la fiecare 2-4 ore sau la nevoie.	B
Argumentare	Midazolamul are timp de înjumătățire scurt, este bine tolerat dar are eficiență variabilă ^[38,53,96-98] .	III
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Diazepam în doză de 0,1-0,3 mg/kgc intravenos lent în 3 minute sau în perfuzie lentă.	C
Argumentare	Doza și ritmul recomandate evită apariția efectelor adverse cardio-respiratorii ^[14,53] . Dozele terapeutice sunt extrem de variabile, nu totdeauna mai mici decât cele toxice, asocierea sa cu barbituricele crește și mai mult riscul de efecte adverse cardio-respiratorii ^[14] . Diazepamul nu este mai eficient decât Fenobarbitalul sau Fenitoina și, în plus, nu poate fi folosit ca terapie de întreținere pentru că se elimină rapid din creier ^[14,91] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Diazepam în doză de 0,5-1,0 mg/kgc intrarectal.	C
Argumentare	În anumite circumstanțe se poate opta pentru administrarea intrarectală a Diazepamului dar dovezile sunt insuficiente pentru a recomanda de rutină acest mod de administrare ^[7,95] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să monitorizeze atent clinic și paraclinic respirația, FC, TA și bilirubinemia la nou-născutul căruia i se administrează Diazepam pentru terapia convulsiilor neonatale.	C
Argumentare	Administrat după atingerea dozelor maxime de Fenobarbital și/sau Fenitoină, Diazepamul crește riscul de colaps cardio-vascular și insuficiență respiratorie. Doza terapeutică de Diazepam este foarte variabilă și nu neapărat sub nivelul celei toxice ^[14,91] . Benzoatul de sodiu (aditiv al soluției injectabile de Diazepam) poate decupla bilirubina de pe albumină crescând riscul de icter nuclear ^[14,38,91] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Lorazepam în doză de 0,05-0,1 mg/kgc/doză intravenos în 5 minute.	C
Argumentare	Lorazepamul s-a dovedit eficient ca anticonvulsivant de linia 2 și 3, are timp de înjumătățire lung (40 de ore) pentru a putea fi administrat în perfuzie dar este de preferat față de Diazepam pentru că are un volum de distribuție mai mic, durată mai lungă de acțiune (6-24 de ore) și efecte adverse cardio-respiratorii mai reduse ^[14,38,53,91] . Administrarea de Lorazepam se poate solda cu apariția unor mișcări stereotipe asemănătoare convulsiilor ^[91] .	IV
Opțiune	În cazul în care se alege Lorazepamul ca anticonvulsivant de linia a 2-a, după doza inițială de mai sus, medicul poate crește doza cu câte 0,05 mg/kgc intravenos lent la intervale de 10-15 minute până la o doză maximă de 4 mg.	C
Argumentare	Durata de acțiune a Lorazepamului la nou-născut variază între 6 și 24 de ore ^[14,38,53,91] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Lidocaină în doză de atac de 2 mg/kgc în 10 minute, urmată de perfuzie cu ritm de 6 mg/kgc/oră 12 ore, apoi 4 mg/kgc/oră 12 ore și 2 mg/kgc/oră încă 12 ore ^[100] .	A
Argumentare	Există date care arată că Lidocaina este mai eficientă ca anticonvulsivant de linia a 2-a decât Diazepamul, convulsiile dispar în 75% din cazuri la 10 minute după inițierea perfuziei ^[99] , dar prezintă riscul de scădere a pragului convulsivant ^[14,53,100] .	Ib
Recomandare	Dacă s-a reușit cuparea convulsiilor neonatale cu Lidocaină se recomandă ca medicul să reducă treptat ritmul perfuziei, cu 1 mg/kgc/oră în fiecare zi, până la întreruperea terapiei (5-6 zile).	A
Argumentare	Utilizând acest protocol, în 5-6 zile se poate opri terapia sau se poate trece la terapia de întreținere. Uneori, după întreruperea terapiei convulsiile reapar ^[99] .	Ib
Recomandare	Se recomandă ca medicul să nu prescrie Lidocaină pentru terapia convulsiilor	C

	neonatale dacă anterior s-a administrat Fenitoin.	
Argumentare	Atât Lidocaina cât și Fenitoina au efecte cardiotoxice ^[14,53,70,100] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Carbamazepin 10 mg/kgc per os prin gavaj nasogastric.	C
Argumentare	Carbamazepina inhibă canalele de sodiu necesare pentru activarea potențialului de acțiune ^[30] . Apariția efectelor anticonvulsivante la 2-4 ore de la administrare și variabilitatea mare a nivelelor serice pun în discuție locul acestei terapii în convulsiile neonatale ^[14] deși există date privind eficiența terapiei la nou-născuții cu convulsii asociate encefalopatiei hipoxic-ischemice și prematuri cu convulsii neonatale refractare la Fenobarbital ^[91] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Primidon în doză de 15-25 mg/kgc per os.	C
Argumentare	Nivelul minim terapeutic al Primidonului este de 6 mcg/ml. S-a observat că prelungeste eliminarea Fenobarbitalului. Sunt necesare date suplimentare pentru recomandarea unei scheme terapeutice cu Primidon ^[14] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Tiopental în doză de 10 mg/kgc, administrată lent, în 2 minute, intravenos.	A
Argumentare	Tiopentalul crește nevoia administrării de inotrope pentru susținerea TA ^[101] dar s-a dovedit foarte eficient pentru terapia convulsiilor asociate asfixiei perinatale ^[14] .	lb
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de valproat de sodiu 30-50 mg/kgc, rectal sau per os.	C
Argumentare	Datele existente sunt insuficiente pentru a se putea face recomandări privind modul de utilizarea al acestui medicament în terapia convulsiilor neonatale iar riscul crescut de hepatotoxicitate (hiperamoniemie) pune serios în discuție valoarea acestei terapii la nou-născut ^[14,38] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Clonazepam.	C
Argumentare	Nu există dovezi suficiente pentru a se putea face recomandări sigure privind administrarea Clonazepamului ca anticonvulsivant la nou-născut. Unii autori au obținut cuparea convulsiilor cu doze 0,1 mg/kgc/doză intravenos lent ^[32,102] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Lamotrigin.	C
Argumentare	Lamotriginul este o feniltriazină care inhibă canalele de sodiu necesare pentru activarea potențialului de acțiune ^[30] . Deși s-a dovedit eficientă și bine tolerată în unele cazuri de convulsii refractare, parțiale și spasme infantile, datele existente sunt insuficiente pentru a se putea face recomandări privind modul de utilizarea al acestui medicament în terapia convulsiilor neonatale ^[38,91] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Topiramat.	C
Argumentare	Topiramatul blochează receptorii NMDA. Medicamentul a fost insuficient testat la nou-născut pentru a se stabili dozele anticonvulsivante minime eficiente. Topiramatul poate interfera cu învățarea, memoria și plasticitatea cerebrală ^[30,91] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Felbamat.	C
Argumentare	Felbamatul blochează receptorii NMDA. Medicamentul a fost insuficient testat la nou-născut pentru a se stabili dozele anticonvulsivante minime eficiente și poate interfera cu învățarea, memoria și plasticitatea cerebrală ^[30] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Zonisamid.	C
Argumentare	Datele existente sunt insuficiente pentru a se putea face recomandări privind modul de utilizarea al acestui anticonvulsivant în terapia convulsiilor neonatale ^[38] .	IV
Opțiune	În cazul în care convulsiile neonatale sunt refractare la administrarea asociată de Fenobarbital și Fenitoin medicul poate opta pentru administrarea de Vigabatrin.	C
Argumentare	Datele existente sunt insuficiente pentru a se putea face recomandări privind modul de utilizarea al acestui anticonvulsivant în terapia convulsiilor neonatale ^[38] .	IV

7.3.3. Terapia statusului epileptic

Opțiune	Pentru terapia statusului epileptic medicul poate administra Lorazepam în dozele și cu ritmul menționate mai sus ^[11,14,91] .	C
Argumentare	Lorazepamul s-a dovedit mai eficient decât Diazepamul sau Fenitoina pentru controlul imediat al statusului epileptic ^[11,14,38,53,91] .	IV
Opțiune	Pentru terapia statusului epileptic medicul poate administra Diazepam în doză de maxim 2 mg/kgc/zi intravenos (în doze repetate) sau în perfuzie continuă.	C
Argumentare	Administrarea unor doze chiar mult mai mici de 2 mg/kgc/zi comportă riscuri mari de depresie cardiorespiratorie și toxicitate, de aceea Diazepamul nu este recomandat ca primă linie pentru terapia statusului epileptic și, în cazul administrării de Diazepam, este indicată monitorizarea continuă clinică și paraclinică cardio-respiratorie ^[14,53,91] .	IV
Opțiune	Pentru terapia statusului epileptic medicul poate administra Midazolam în doză de 0,1-0,15 mg/kgc intravenos lent (15 minute) sau în perfuzie, repetat la intervale de 15-30 de minute.	C
Argumentare	Există date care sugerează că Midazolamul este eficient pentru terapia statusului epileptic neonatal ^[22,53,91] . Dacă administrarea se face în bolus rapid există risc crescut pentru hipotensiune și de apariție a unor mișcări tonico-clonice asemănătoare convulsiilor neonatale ^[91] .	IV
7.3.4. Tratamentul anticonvulsivant de întreținere		
Recomandare	Se recomandă ca medicul să utilizeze pentru tratamentul de întreținere al convulsiilor neonatale anticonvulsivante care pot fi administrate per os.	C
Argumentare	Administrarea per os este mai comodă și mai puțin agresivă pentru pacient ^[14,39,91] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să utilizeze pentru terapia de întreținere a convulsiilor neonatale Fenobarbital în doze de 3-5 mg/kgc/zi intravenos sau per os la interval de 12 sau 24 de ore, după 24 de ore de la administrarea dozei de atac.	C
Argumentare	Nivelul seric terapeutic al Fenobarbitalului este de 40-130 μmol/l și este menținut la nou-născut prin administrarea în dozele și cu ritmul recomandate mai sus ^[14,53,91] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să administreze un alt anticonvulsivant ca terapie de întreținere a convulsiilor neonatale dacă terapia de atac a fost inițiată cu Fenitoin.	C
Argumentare	Nivelul seric terapeutic al Fenitoinii este dificil de menținut prin administrarea per os sau intramusculară datorită absorbției proaste iar menținerea unei linii intravenoase este justificată doar în condițiile în care sunt necesare și alte terapii perfuzabile ^[14,39,91] .	IV
Recomandare	Dacă se decide utilizarea Fenitoinii ca tratament de întreținere a convulsiilor neonatale aceasta se va administra în doză de 4-8 mg/kgc la interval de 24 ore, în perfuzie de 30 minute, după 12 ore de la administrarea dozei de atac.	C
Argumentare	Doza și ritmul recomandate pot menține nivelul seric terapeutic al Fenitoinii de 8-15 μmol/l ^[39,53,91] .	IV
Opțiune	Pentru terapia de întreținere a convulsiilor neonatale medicul poate utiliza Carbamazepin în doză de 10-15 mg/kgc/zi per os.	C
Argumentare	Există date insuficiente privind modul de utilizare, eficiența și riscurile utilizării acestui anticonvulsivant în terapia convulsiilor neonatale ^[14,91] .	IV
Opțiune	Pentru terapia de întreținere a convulsiilor neonatale medicul poate utiliza Lorazepam în doză de 0,05 mg/kgc per os, intrarectal, intramuscular sau intravenos la interval de 6-24 ore, în funcție de răspunsul terapeutic.	C
Argumentare	Nu există date suficiente privind eficiența și siguranța Lorazepamului ca terapie de întreținere în convulsiile neonatale ^[14,53,91] .	IV
Opțiune	Pentru terapia de întreținere a convulsiilor neonatale medicul poate utiliza Lidocaina în doză de 6 mg/kgc/oră în perfuzie, cu scăderea progresivă a dozelor în 5-6 zile.	C
Argumentare	Nu există date suficiente privind eficiența și siguranța Lidocainei ca terapie de întreținere de durată în convulsiile neonatale ^[14,53,99,100] .	IV
Opțiune	Pentru terapia de întreținere a convulsiilor neonatale medicul poate utiliza valproatul de sodiu în doză de 5-10 mg/kgc la 12 ore per os.	C
Argumentare	Datele existente sunt insuficiente privind eficacitatea și riscurile utilizării acestui anticonvulsivant în terapia convulsiilor neonatale iar riscul crescut de hepatotoxicitate pune serios în discuție valoarea acestei terapii la nou-născut ^[14,38] .	IV
Opțiune	Pentru terapia de întreținere a convulsiilor neonatale medicul poate utiliza Clonazepam în doză de 0,025 mg/kgc/doză intravenos sau per os la 8 ore, maxim 0,5-1 mg/zi.	C
Argumentare	Nu există date suficiente privind eficiența și siguranța Clonazepamului ca terapie de întreținere în convulsiile neonatale ^[32,102] .	IV
Opțiune	Pentru terapia de întreținere a convulsiilor neonatale medicul poate utiliza Primidon în	C

	doză de 10-20 mg/kgc/zi per os la interval de 8 ore.	
Argumentare	Sunt necesare date suplimentare de farmacocinetică și siguranță pentru recomandarea unei scheme terapeutice cu Primidon ^[14] .	IV
Recomandare	Pentru terapia de întreținere a convulsiilor piridoxin-dependente se recomandă ca medicul să administreze piridoxină (vitamina B6) în doză de 50-100 mg/zi per os.	C
Argumentare	Administrarea zilnică de piridoxină previne reapariția convulsiilor în cazul nou-născuților cu deficit congenital de piridoxină ^[14,38,39,91] .	IV
	7.3.5. Durata tratamentului anticonvulsivant	
Recomandare	Se recomandă ca pentru stabilirea duratei tratamentului anticonvulsivant medicul să analizeze individualizat fiecare caz în parte.	C
Argumentare	Vârsta de gestație a nou-născutului, etiologia, tipul convulsiilor, aspectul traseului EEG de bază, răspunsul la terapie, persistența sau dispariția altor semne neurologice anormale, datele anamnestice particularizează fiecare caz în parte ^[22,38,39] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca pentru stabilirea duratei tratamentului anticonvulsivant medicul să țină cont de examenul neurologic al nou-născutului, etiologia convulsiilor, aspectul interictal al traseului EEG și riscurile potențiale ale terapiei anticonvulsivante de durată.	C
Argumentare	Fenobarbitalul, cel mai folosit anticonvulsivant în perioada neonatală poate produce leziuni excitotoxice (prin inhibarea GABA la nivel postsinaptic) ^[30] iar studiile experimentale au demonstrat că inhibă creșterea neuronală și are capacitate neurotoxică cu risc ulterior de anomalii cognitive și comportamentale ^[31] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul neonatolog să întrerupă terapia anticonvulsivantă înainte de externarea nou-născutului dacă convulsiile sunt controlate și examenul neurologic este normal.	C
Argumentare	Riscul de recurență al convulsiilor neonatale în primul an de viață este sub 8% dacă convulsiile neonatale pot fi controlate terapeutic și examenul neurologic la externare este normal ^[14,31,39,91] .	IV
Opțiune	Medicul poate opri administrarea de anticonvulsivant la nou-născutul cu examen neurologic normal la 2 săptămâni după ultima criză convulsivă clinică, chiar dacă traseul EEG nu este încă normal.	C
Argumentare	Riscul de recurență al convulsiilor neonatale în primul an de viață este sub 8% dacă convulsiile neonatale pot fi controlate terapeutic și examenul neurologic la externare este normal ^[14,31,39,91] .	IV
Recomandare	În cazul nou-născuților care prezintă examen neurologic persistent anormal se recomandă ca medicul să oprească terapia anticonvulsivantă dacă traseul EEG este normal.	C
Argumentare	În absența activității electrice de tip ictal terapia anticonvulsivantă (cu riscurile asociate) nu mai este justificată ^[14,39,91] .	IV
Recomandare	În cazul nou-născuților care prezintă traseul EEG de tip convulsiv în absența manifestărilor critice clinice se recomandă continuarea terapiei anticonvulsivante la nivele terapeutice maxime.	C
Argumentare	Aceste convulsii sunt foarte frecvent rezistente la doze crescute de anticonvulsivant, au risc de recurență și epilepsie crescute iar schimbarea anticonvulsivantului are beneficii reduse ^[14,39] .	IV
Standard	Înainte de externare medicul trebuie să efectueze un examen neurologic complet al nou-născutului care a prezentat convulsii neonatale.	E
	7.3.6. Eșecul terapiei anticonvulsivante	
Standard	Medicul trebuie să administreze piridoxină (vitamina B6) în doză de 50-100 mg intravenos sau intramuscular la orice nou-născut care prezintă convulsii neonatale refractare la terapia anticonvulsivantă.	C
Argumentare	Administrarea de piridoxină duce la dispariția manifestărilor critice neonatale dacă etiologia acestora este deficitul congenital de piridoxină ^[14,38,39,70,91] .	IV
Standard	Medicul trebuie să administreze piridoxina obligatoriu sub monitorizarea EEG sau aEEG.	C
Argumentare	Înregistrarea EEG standard sau de amplitudine permite evidențierea dispariției activității electrice cerebrale anormale în cazul în care convulsiile au fost cupate prin administrarea de piridoxină și stabilește diagnosticul de deficit congenital de piridoxină ^[39] .	IV
Recomandare	În cazul convulsiilor idiopatice care nu cedează la nici una din măsurile nespecifice, nici la terapia cu anticonvulsivant și nici la administrarea de piridoxină se recomandă	B

	ca medicul să indice administrarea de acid folic.	
Argumentare	Există date care arată că în cazul manifestărilor critice neexplicate și refractare la tratament, mai ales dacă inițial au răspuns la administrarea de Fenobarbital și apoi au reapărut crizele convulsive, se poate obține cuparea promptă a convulsiilor prin administrare de acid folic ^[92] .	III
Standard	7.3.7. Urmărirea nou-născutului care a prezentat convulsii neonatale Medicul neonatolog trebuie să urmărească periodic nou-născutul cu convulsii neonatale care a necesitat administrare de anticonvulsivant prin serviciile de follow-up existente la nivelul unităților de nivel III.	E
Argumentare	Atât convulsiile cât și terapia anticonvulsivantă predispun, în această situație, la anomalii cognitive, neurologice, de dezvoltare și epilepsie ^[14,39,91] .	IV
Standard	La externarea din maternitate medicul trebuie să îndrume spre neurologul pediatru orice nou-născut cu convulsii neonatale.	E
Standard	Dacă la externarea din maternitate nou-născutul care a prezentat convulsii neonatale rămâne sub tratament anticonvulsivant, medicul trebuie să îndrume părinții spre medicul neurolog pediatru pentru monitorizare.	C
Argumentare	Monitorizarea terapiei, ajustarea dozelor de anticonvulsivant după finalizarea perioadei neonatale, reconsiderarea, la nevoie, a schemei terapeutice și monitorizarea EEG sunt de competența medicului neurolog pediatru.	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul neurolog pediatru să decidă momentul întreruperii terapiei anticonvulsivante la nou-născutul care se externează sub tratament anticonvulsivant.	E

8. Aspecte administrative

Standard	Medicul curant trebuie să stabilizeze și să transfere cât mai urgent nou-născutul care prezintă convulsii neonatale din unități neonatale de tip 0, I sau II la nivelul unităților de nivel III.	C
Argumentare	În România doar unitățile neonatale de nivel III au competențele necesare îngrijirii corecte, și complexe și monitorizării nou-născutului care prezintă convulsii în perioada de nou-născut ^[79] .	IV
Standard	Medicul trebuie să informeze părinții cu privire la prognosticul pe termen scurt și lung al convulsiilor neonatale (anexa 8).	C
Argumentare	Convulsiile neonatale reprezintă urgențe, presupun nu rareori intervenții majore terapeutice pentru stabilizare, tratament și monitorizare pe termen îndelungat de aceea părinții trebuie să cunoască riscurile acestei afecțiuni (vezi anexa) ^[14,39] .	IV
Standard	Fiecare unitate care îngrijește nou-născuți trebuie să asigure instruirea personalului pentru recunoașterea promptă a convulsiilor neonatale.	E
Standard	Fiecare unitate care îngrijește nou-născuți trebuie să aibă un protocol clar de terapie a convulsiilor neonatale elaborat pe baza prezentului ghid.	E
Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate care îngrijește nou-născuți să indice clar în protocolul de terapie a convulsiilor neonatale indicațiile terapiei anticonvulsivante, minim 3 linii de anticonvulsivante, dozele de atac și întreținere, ritmul și calea de administrare și durata acestei terapii.	E

9. Bibliografie

1. Volpe JJ: Hypoxic – Ischemic Encephalopathy: Biochemical and Physiological Aspects. In Volpe JJ: Neurology of the Newborn. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders 2001: 217-276
2. Andre M, Matisse N, Vert P: Prognosis of neonatal seizures. In: Wasterlain C, Vert P: Neonatal Seizures. New York, NY Raven Press 1990; 61-67
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: 128-134
4. 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
5. Legido A, Clancy RR, Berman PH: Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. Pediatrics 1991; 88: 583-596
6. Scher MS: Neonatal seizure classification: A fetal perspective concerning childhood epilepsy. Epilepsy Research 2006; 70S: S41-S57

7. Acarregui MJ: Neonatal Seizures. Iowa Neonatology Handbook: Neurology 2008; <http://www.uihealthcare.com/depts/med/pediatrics/iowanonatologyhandbook/neurology/seizures.htm>; accesat februarie 2010
8. Volpe JJ: Neonatal Seizures. In Volpe JJ: Neurology of the Newborn, 4th Ed Philadelphia WB Saunders 2001; 129-159
9. 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): 128-134
10. Legido A, Clancy RR, Berman PH: Neurologic outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. Pediatrics 1991; 88(3): 583-596
11. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR: Manual of Neonatal Care. 5th Ed Lippincott Williams & Wilkins 2008; 483-528
12. Evans DJ, Levene M, Tsakmakis M: Anticonvulsivants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art.No.: CD001240.DOI: 10.1002/14651858.CD001240.pub2.
13. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC et al: Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. N Engl J Med 1999; 341(7): 485-489
14. Boylan GB, Rennie J M, Pressler R et al: Evaluation of phenobarbitone treatment for neonatal seizures. Arch Dis Child 2001; 84(suppl 1): A3
15. Paradisis M, Neonatal Seizures, Departament of Neonatal Medicine Protocol Book, Royal Prince Alfred Hospital, 2005; <http://www.portalneonatal.com.br/livros/arquivos/Neonatologia/RPAManualof>Newborncare-2005.pdf>
16. Stamatin M: Neonatologie – Probleme actuale, Ed Junimea Iași 2003; 155-160
17. Hellstome 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: F97-101
18. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn: Age Terminology During the Perinatal Period. Policy Statement. Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children. Pediatrics 2004; 114(5): 1362-1364
19. Popescu V: Neurologie pediatrică. Vol 1, Ed Teora București 2001; 601-900
20. CSMC NICU Teaching Files: Neonatal Seizures, Division of Neonatology, Cedars – Sinai Medical Centre, Los Angeles, USA. Neonatology on the Web 2008; <http://www.neonatal.org.uk/documents/1458.pdf>; accesat februarie 2010
21. Scher MS. Neonatal seizures. In: Avery s diseases of newborn. Taeuch HW, Ballard RA, Gleason Ca, 8th Ed Elsevier Saunders, 2005; 956-975
22. Mizrahi EM: Clinical features and electrodiagnosis of neonatal seizures, UpToDate, 2006, <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~11cmmzgo/LSB/3J>; accesat februarie 2010
23. Mizrahi EM: Etiology and prognosis of neonatal seizures, UpToDate, 2006, <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~he1e1zgo/LSB/3J>; accesat februarie 2010
24. Shah DK, de Vries LS, Hellström-Westas L, Toet MC, Inder TE: Amplitude-Integrated Electroencephalography in the Newborn: A Valuable Tool. Pediatrics 2008; 122: 863-865
25. Wilker RE, Hypoglycemia and hyperglycemia. In Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR: Manual of Neonatal Care, 6th Ed Lippincott WW 2008; 540-546
26. Abrams SA: Abnormalities of serum calcium and magnesium. In Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR: Manual of Neonatal Care, 6th Ed Lippincott WW 2008; 550-555
27. Scher MS: Neonatal Seizures: prenatal contributions to a neonatal brain disorders. In Spitzer AR: Intensive care of the fetus and neonate, 2nd Ed Elsevier Philadelphia 2005; 837-843
28. Gomella TL: Neonatology On call problems, Lange-McGraw-Hill 2009, 293-304
29. Cucerea M: Ghid de diagnostic și tratament al convulsiilor neonatale. Ghid național; 1-13
30. McBride MC, Laroia N, Guillet R: Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. Neurology 2000; 55(4): 506-513
31. Levene M: The clinical conundrum of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86: F75-F77
32. Saloojee H. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia: RHL practical aspects (last revised: 10 October 2007). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization; <http://apps.who.int/rhl/newborn/hsguide/en/>; accesat februarie 2010
33. Toet MC, de Vreies LS: eNeonatal Review. Volume 3 No 8; The Johns Hopkins University School of Medicine and the Institute for Johns Hopkins Nursing 2006; <http://www.hopkinscme.edu/ofp/eneonatalreview/Newsletters/0406.html#article3>; accesat februarie 2010
34. Scher MS, Trucco GS, Beggarly ME, Steppe DA, Macpherson TA: Neonates with electrically confirmed seizures and possible placental associations. Pediatr Neurol 1998; 19: 37-41
35. Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Gudden D, Wu YW: Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998-2002, J Pediatr 2009; 154: 24-28
36. Jensen FE: The role of glutamate receptor maturation in perinatal seizures and brain injury. Int J Devl Neuroscience 2002; 20: 339-347
37. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J et al: The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. Pediatrics 2006; 117: 1270-1280
38. Wirrell EC: Neonatal seizures: to treat or not to treat? Semin in Pediatr Neurol 2005; 12: 97-105

39. Mizrahi EM: Treatment of neonatal seizures, UpToDate 2006; <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~PN5PAYhqFDRIFVI>; accesat februarie 2010
40. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ, Lerer T, Eisenfeld L: Prediction and outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002; 140(6): 707-712
41. Greisen G, Hellstrom-Vestas L, Lou H, Rosen I, Svenningsen NW: EEG depression and germinal layer haemorrhage in the newborn. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 519-525
42. Patrizi S, Holmes GL, Orzalesi M, Allemand F: Neonatal seizures: characteristics of EEG ictal activity in preterm and full-term infants. *Brain & Development* 2003; 25: 427-437
43. Cucerea M, Simon M: Nou născutul normal: evaluare, nutriție, îngrijire. University Press Tg. Mureș 2009; 107-142
44. Berhrman RE, Kliegman RM, Jenson HB: Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Ed Saunders 2004; 566-569, 610-613, 2005-2012
45. Scher MS: Controversies regarding neonatal seizure recognition. *Epileptic Disorders* 2002; 4(2): 139-158
46. Sherlock RL, Synnes AR, Grunau RE, Holsti L, Hubber-Richard P, Johannesen D: Long term outcome after neonatal intraparenchymal echodensities with porencephaly. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: 127-131
47. Narvey M, Fletcher MA: Physical assessment and classification. In MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK: *Avery s Neonatology – Pathophysiology and Management of the Newborn*, Lippincott Williams Wilkins 6th Ed Philadelphia PA, 2005; 327-350
48. Mizrahi EM, Kellaway P: Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37: 1837-1844
49. Sheth RD: Neonatal Seizures. Mayo College of Medicine. Nemours Children's Clinic 2009; <http://emedicine.medscape.com/article/1177069-overview>; accesat februarie 2010
50. Miller SP, Shevell MI: Neonatal seizures: unusual cases. *Semin in Pediatr Neurol* 1999; 6(3): 1301-1307
51. Bhutta AT, Anand KJS: Vulnerability of the developing brain. Neuronal mechanisms. *Clin Perinatol* 2002; 29: 357-372
52. Biagioni E, Ferrari F, Boldrini A, Roversi MF, Cioni G: Electroclinical correlation in neonatal seizures. *Europ J Paediatr Neurol* 1998; 2: 117-125
53. Laroia N, Guillet R, Burchfiel J, McBride MC: EEG background as predictor of electrographic seizures in high-risk neonates. *Epilepsia* 1998; 39: 545-551
54. Weiner SP, Painter MJ, Geva D, Scher MS: Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 363-368
55. Sheth RD: Electroencephalogram confirmatory rate in neonatal seizures, *Pediatr Neurol* 1999; 20: 27-30
56. UCSF Children s Hospital California USA: Neonatal Seizures in Intensive Care Nursery House Staff Manual, 2004. The Regents of the University of California, 140 – 143; http://www.ucsfchildrenshospital.org/pdf/manuals/48_Seizures.pdf; accesat februarie 2010
57. Hellstrom-Westas L, Rosen I, de Vries LS, Greisen G: Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *NeoReviews* 2006; 7(2): e76-e87
58. Viniker DA, Maynard DE, Scott DF: Cerebral function monitor studies in neonates. *Clin Electroenceph.* 1984; 15: 185-192
59. Bjerre I, Hellstrom-Vestas L, Rosen I, Svenningsen NW: Monitoring of cerebral function after severe birth asphyxia in infancy. *Arch Dis Child* 1983; 58: 997-1002
60. Sheth RD, Buckley DJ, Gutierrez AR: Midazolam in the treatment of refractory neonatal seizures. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19(2): 165 -170
61. Sheth RD: Electroencephalogram in developmental delay: specific electroclinical syndromes. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5(1): 45-51
62. McBride MC, Laroia N, Guillet R: Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000; 506-513
63. Rufo-Campos M, Gonzales Meneses Lopez A, Rangel-Pineda C: Cerebral seizure in neonatal period: semiology, evolution and factors of influence. *Rev Neurol* 2000; 31(4): 301-306
64. Mizrahi EM, Plouin P, Kellaway P: Neonatal seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia, PA Lippincott-Raven Publishers 1997; 647-663
65. Mizrahi EM, Kellaway P: Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37: 1837-1844
66. Kellaway P, Mizrahi EM, Hrachovy RA: Seizures of newborns and infants. In: Wada JA, Ellingson RJ: *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Revised series. Clinical neurophysiology of epilepsy Vol 4.* Amsterdam Elsevier 1990; 311-330
67. Scher MS: Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 381-390
68. Ognean L: Urgențe neonatale. In Czekelius P, Ognean L, Schneider A: *Urgențe ginecologice, obstetricale și neonatologice*, Ed Medicală București 2009; 165-299
69. Rennie JM, Boylan GB: Neonatal seizures and their treatment. *Curr Opin Neurol* 2003, 16(2): 177-181
70. Popescu A, Ognean ML: Convulsile neonatale. In Popescu A, Ognean ML: *Neonatologia – noțiuni fundamentale*, Ed Medicală Cluj 2003; 432-464
71. Haller JO: *Textbook of Neonatal Ultrasound*. The Parthenon Publishing Group New York 1998; 53-59
72. Ognean ML, Cucerea M: *Ecografia transfontanelară în perioada neonatală – noțiuni introductive*, Ed Alma Mater Sibiu 2009; 55 – 75.

73. Scher MS, Trucco GS, Beggarly ME: Neonates with electrically confirmed seizures and possible placental associations. *Pediatr Neurol* 1998; 19(1): 37 – 41
74. Glass HC, Bonifacio SL, Sullivan J, Rogers E, Ferriero DM, Goldstein R, Barkovich AJ: Magnetic resonance imaging and ultrasound injury in preterm infants with seizures. *J Child Neurol* 2009; 24(9): 1105-1111
75. Mizrahi EM: Neonatal epileptic syndromes. *Neonatology on the Web* 2006; <http://www.neonatology.org/index.html>; accesat ianuarie 2010
76. Holmes GL, Khazipov R, Ben-Ari Y: New concepts in neonatal seizures. *Neuroreport* 2002; 13(1): A3-8
77. Evans DJ, Levene M, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD001240. DOI: 10.1002/14651858.CD001240.pub2
78. Painter MJ, Alvin J: Neonatal seizures. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3(3): 237-248
79. Ministerul Sănătății și Familiei: Ordinul Ministrului Sănătății și Familiei nr. 910/18 XI 2002 privind criteriile de ierarhizare a secțiilor de spital de specialitate obstetrică, ginecologie și neonatologie.....
80. Friedman M, Baumgart S: Termal regulation. In MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK: *Avery s Neonatology – Pathophysiology and Management of the Newborn*, Lippincott Williams Wilkins 6th Ed Philadelphia PA, 2005; 445-459
81. Neonatal Transfer Service London Kent Surrey & Sussex: Guidelines for management of neonatal seizures, 2008; <http://www.neonatal.org.uk/documents/1458.pdf>; accesat ianuarie 2010
82. Gilman JT, Gal P, Duchowny MS, Weaver RL, Ransom JL: Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures. *Pediatrics* 1989; 83: 674-678
83. Broner CW, Stidhamabc GL, Westenkirchnerabc DF, Watson DC: A prospective, randomized, double-blind comparison of calcium chloride and calcium gluconate therapies for hypocalcemia in critically ill children. *J Pediatr* 1990; 117(6): 986-989
84. Lacy C, Armstrong LL, Naomi Ingram, Lance LL: 4th Ed Drug Information Handbook. 4th Ed Hudson Lexi-Comp. 1996
85. Koo WWK, Tsang RG: Calcium and magnesium homeostasis. In MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK: *Avery s Neonatology – Pathophysiology and Management of the Newborn*, Lippincott Williams Wilkins 6th Ed Philadelphia PA 2005; 847-876
86. Nafday SM, Brion LP, Benchimol C, Satlin LM, Flynn JT, Edelman CM Jr: Renal disease. In MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK: *Avery s Neonatology – Pathophysiology and Management of the Newborn*, Lippincott Williams Wilkins 6th Ed Philadelphia PA 2005; 981-1065
87. Hill A: Neurological and neuromuscular disorders. In MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK: *Avery s Neonatology – Pathophysiology and Management of the Newborn*, Lippincott Williams Wilkins 6th Ed Philadelphia PA 2005; 1384-1409
88. Schelonka RL, Freij BJ, McCracken GH: Bacterial and fungal infections. In MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK: *Avery s Neonatology – Pathophysiology and Management of the Newborn*, Lippincott Williams Wilkins 6th Ed Philadelphia PA 2005; 1235-1273
89. Mustonen K, Mustakangas P, Uotila L, Muir P, Koskiniemi M: Viral infections in neonates with seizures, *J Perinatol Med.* 2003; 31(1): 75-80
90. Burton BK: Inherited metabolic disorders. In MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK: *Avery s Neonatology – Pathophysiology and Management of the Newborn*, Lippincott Williams Wilkins 6th Ed Philadelphia PA 2005; 965-980
91. Hill A, Volpe JJ: Neurology of the newborn, In Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG: *Pathophysiology and Management of the Newborn*, 4th Ed JB Lippincott 1994; 1118-1120
92. Orlando A. Torres, Van S. Miller, Neil M. R. Buist, and Keith Hyland: Folinic Acid-Responsive Neonatal Seizures. *J Child Neurol* 1999; 14: 529 – 532
93. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G et al: Second line anticonvulsivant treatment of neonatal seizures: an open comparative study using video EEG monitoring. *Neurology.* 2004; 62(3): 486-488
94. Booth D, Evans DJ: Anticonvulsivants for neonates with seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art.No.: CD004218.DOI: 10.1002/14651858.CD004218.pub2.
95. Taylor S, Tudur Smith C, Williamson PR, Marson AG: Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art.No.: CD002217.DOI: 10.1002/14651858.CD002217.
96. Shany E, Benzaqen O, Watemberg N: Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007; 22(3): 255-259
97. Hellström-Westas L: Midazolam and amplitude-integrated EEG. *Acta Paediatr* 2004; 93(9): 1153-1154
98. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004218. DOI: 10.1002/14651858.CD004218.pub2.
99. Rey E, Radvanyi-Bouvet MF, Bodiou C, Richard MO, Torricelli A, Walti H, Olive G: Intravenous lidocaine in the treatment of convulsions in the neonatal period: monitoring plasma levels. *Ther Drug Monit* 1990; 12(4): 316-320
100. Malingré MM, Van Rooij LG, Rademaker CM, Toet MC, Ververs TF, van Kesteren C, de Vries LS: Development of an optimal lidocaine infusion strategy for neonatal seizures. *Eur J Pediatr* 2006; 165(9): 598-604
101. Goldberg RN, Moscoco P, Bauer CR, Bloom FL, Curless RG, Burke B, Bancalari E: Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 1986; 109(5): 851-856

102. Andre M, Boutroy MJ, Dubruc C, Thenot JP, Bianchetti G, Sola L et al: Clonazepam pharmacokinetics and therapeutic efficacy in neonatal seizures. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30(5): 585-589
103. Volpe JJ: Neonatal seizures. In Volpe JJ: *Neurology of the Newborn*. 5th Ed Saunders Elsevier 2008; 203-244
104. Bauer LA: Applied Clinical Pharmacokinetics. 2nd Ed McGraw Hill Medical Co Inc 2008; 356-397, 485-625
105. McAuley JW, Lott RS: Seizure disorders. In Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo JB, Kradjan WA, Williams BR: *Applied Therapeutics – The Clinical Use of Drugs*. 9th Ed Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins 2009; 54p2-54p37
106. Krauss DM, Pham JT: Neonatal therapy. In Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo JB, Kradjan WA, Williams BR: *Applied Therapeutics – The Clinical Use of Drugs*. 9th Ed Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins 2009; 94p2-94p44
107. Kradjan WA: Anticonvulsants. In Koda-Kimble MA, Young LY, Guglielmo JB: *Applied Therapeutics – The Clinical Use of Drugs*. 8th Ed Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins 2004; 253-263
108. Pinel J, Weiss F, Henkens N, Grouzard V: *Essential Drugs – Practical Guidelines*. 3rd Ed Medicins Sans Frontieres 2006; 146-210
109. Tutag Lehr V, Chigani HT, Aranda JV: Anticonvulsants. In Yaffee SJ, Aranda JV: *Neonatal and Pediatric Pharmacology – Therapeutic Principles in Practice*. 3rd Ed Lippincott Williams & Wilkins 2005; 504-520
110. Dizon MLV, Khan JY, Goldstein J: Neurologic conditions in the newborn. In Green TP, Franklin WH, Tanz RR: *Pediatrics – Just the Facts*. McGraw Hill Med Publishing Div 2005; 119-126
111. Nock ML, Blumer JL: Therapeutic agents. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC: *Fanaroff & Martin's Neonatal – Perinatal Medicine – Diseases of the Fetus and Infant*, 8th Ed Mosby Elsevier 2006; 1787-1795
112. Scher M – Seizures in neonates. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC: *Fanaroff & Martin's Neonatal – Perinatal Medicine – Diseases of the Fetus and Infant*, 8th Ed Mosby Elsevier 2006; 956-975
113. Ward RM, Lugo RA: Drug therapy in the newborn. In MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK: *Avery's Neonatology – Pathophysiology and Management of the Newborn*, Lippincott Williams Wilkins 6th Ed Philadelphia PA 2005; 1507-1556
114. Vitali SH, Camerota AJ, Arnold JH: Anesthesia and analgesia in the neonate. In MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK: *Avery's Neonatology – Pathophysiology and Management of the Newborn*, Lippincott Williams Wilkins 6th Ed Philadelphia PA, 2005; 1557-1571
115. Allan WC, Sobel DB: Neonatal intensive care neurology. *Semin Pediatr Neurol* 2004; 11(2): 119-128
116. Altenburg J, Vermeulen RJ, Strijers RL, Fetter WP, Stam CJ: Seizure detection in the neonatal EEG with synchronization likelihood. *Clin Neurophysiol* 2003; 114 (1): 50-55
117. Bracci R, Perrone S, Buonocore G: The timing of neonatal brain damage. *Biol Neonate* 2006; 90: 145-155
118. Bruck I, Antoniuak SA, Spessatto A, Bem RS, Hausberger R, Pacheco CG: Reduced neurogenesis after neonatal seizures. *J Neurosci* 2001; 21(6): 2094-2103
119. Caraballo RH, Cersosimo RO, Amartino H, Szepetowski P, Fejerman N: Benign familial infantile seizures: further delineation of the syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17(9): 696-699
120. Cicco R: Neonatal seizures. *Neonatologia* 2004; 1(26-27): 53-57
121. Doose H, Koudriavtseva K, Neubauer BA: Multifactorial pathogenesis of neonatal seizures – relationships to the benign partial epilepsies. *Epileptic Disord* 2000; 2(4): 195-201
122. Edwards HE, Dortok D, Tam J, Won D, Burnham WM: Prenatal stress alters seizure thresholds and the development of kindled seizures in infant and adult rats. *Horm Behav* 2002; 42(4): 437-447
123. Filan PM, Inder TE, Cameron FJ, Kean MJ, Hunt RW: Neonatal hypoglycemia and occipital brain injury. *J Pediatr* 2006; 148: 552-555
124. Greenfield SA: Brain function. *Arch Dis Child* 2003; 88: 954-955
125. Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, Sistare FD, Lester DS, Hanig JP, Slikker W Jr: Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicol Sci* 2002; 68(1): 9-17
126. Hawdon JM: Hypoglycaemia in newborn infants: defining the features associated with adverse outcomes – a challenging remit. *Biol Neonate* 2006; 90: 87-88
127. Heath PT, Yusoff NNN, Baker CJ: Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F173-F181
128. Hoppen T, Elger CE, Bartmann P: Carbamazepine in phenobarbital-nonresponders: experience with ten pretermes. *Eur J Pediatr* 2001; 160(7): 444-447
129. Johnston MV: Excitotoxicity in neonatal hypoxia. *Ment Ret Dev Disabil Res Rev* 2001; 7(4): 229-234
130. Klebermass K, Kuhle S, Kohlhauser-Vollmuth C, Pollack A, Weninger M: Evaluation of Cerebral Function Monitor as a tool for neurophysiological surveillance in neonatal intensive care patients. *Childs Nerv Syst* 2001; 17(9): 544-550
131. Kneen R, Solomon T, Appleton R: The role of lumbar puncture in children with suspected central nervous system infection. *BMC Pediatrics* 2002; 2: 8-12
132. Knight DB: Neonatal shaken baby syndrome, lessons to be learned. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F161
133. Kossoff EH, Silvia MT, Maret A, Crakushansky M, Vining EP: Neonatal hypocalcemic seizures: case report and literature review. *J Child Neurol* 2002; 17(3): 236-239
134. Kostovic I, Jovanov-Milosevic N: The development of cerebral connections during the first 20-45 weeks gestation. *Semin in Fetal & Neonatal Med* 2006; 11: 415-422
135. Kramer U – Neonatal seizures. *Harefuah* 2002; 141(9): 815-819, 857
136. Kultima K, Nystrom A-M, Scholz B, Gustafson A-L, Dencker L, Stigson M: Valproic acid teratogenicity: a toxicogenomics approach. *Environ Health Perspect* 2004; 112(12): 1225-1235

137. Lante F, Meunier J, Guiramand J, Maurice T, Cavalier M, de Jesus Ferreira M-C et al: Neurodevelopmental damage after prenatal infection: role of the oxidative stress in the fetal brain. *Free Radical Biol & Med* 2007; 42: 1231-1245
138. Lavery S, Shah D, Filan P, Hunt RW, Inder TE: Detection of cerebral injury and seizures in the term encephalopathic infant – a comparison between two bedside EEG tools. *PAS* 2005; 57: 1462
139. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM: Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. *Early Human Develop* 2006; 82: 827-835
140. Malik BA, Butt MA, Shammoun M, Tehseen Z, Fatima A, Hashmat N: Seizures etiology in the newborn period. *JCPSP* 2005; 15(12): 786-790
141. Malingier G, Lev Dorit, Lerman-Sagie T: Fetal central nervous system: MR Imaging versus dedicated US – need for prospective, blind, comparative studies. *Radiology* 2004; 232(1): 306-307
142. McCabe BK, Silveira DC, Cilio MR, Cha BH, Liu X, Sogawa Y, Holmes GL: Reduced neurogenesis after neonatal seizures. *J Neurosci* 2001; 21(6): 2094-2103
143. McLean C, Ferriero D: Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant. *Semin in Perinatol* 2004; 28: 425-432
144. Mirmiran M, Barnes PD, Keller K et al: Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2004; 114(4): 992-998
145. Mondal RK, Chakravorty D, Das S: Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy syndrome and inherited protein S deficiency. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 157-159
146. Montenegro MA, Guerreiro MM, Caldas JP, Moura-Ribeiro MV, Guerreiro CA: Epileptic manifestations induced by midazolam in the neonatal period. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59(2A): 242-243
147. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic SF: Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(2): 171-176
148. Navakatikyan MA, Colditz PB, Burke CJ, Inder TE, Richmond J, Williams CE: Seizure detection algorithm for neonates based on wave-sequence analysis. *Clinical Neurophysiology* 2006; XX: 1-14
149. Nelson KB, Lynch JK: Stroke in newborn infants. *The Lancet Neurology* 2004; 3: 150-158
150. Ng E, Klinger G, Shah V, Taddio A: Safety of benzodiazepines in newborns. *Ann Pharmacother* 2002; 36(7-8): 1150-1155
151. Noerr B: Lorazepam. *Neonatal Netw* 2000; 19(8): 65-67
152. Nordli DR, De Vivo DC: Classification of infantile seizures: implications for identification and treatment of inborn errors of metabolism. *J Child Neurol* 2002; 17(suppl 3): S3-S7
153. Pinto LC, Gilliberti P: Neonatal seizures: background EEG activity and the electroclinical correlation in full term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. Analysis by computer-synchronized long-term polygraphic video-EEG monitoring. *Epileptic Disord* 2001; 3(3): 125-132
154. Popescu V: Etiologia convulsiilor neonatale. *VM* 2005; 35: 2
155. Pote M, Kulkarni R, Agarwal M: Phenobarbital toxic levels in a nursing neonate. *Indian Pediatr* 2004; 41(9): 963-964
156. Praveen V, Patole SK, Whitehall JS: Hyperekplexia in neonates. *Postgrad Med* 2001; 77(911): 570-572
157. Sato Y, Okumura A, Kato T, Hayakawa F, Kuno K, Watanabe K: Hypoxic ischemic encephalopathy associated with neonatal seizures without other neurological abnormalities. *Brain & Development* 2003; 25: 215-219
158. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM: Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003; 111(2): 351-357
159. Sharp BR: Neonatal seizures and syndromes. *Epilepsia* 2002; 43(suppl 3): 2-10
160. Ulvi H, Mungen B, Yakinci C, Yoldas T: Pyridoxine-dependent seizures: long-term follow-up of two cases with clinical and MRI findings and pyridoxine treatment. *J Trop Pediatr* 2002; 48(5): 303-306
161. Upadhyay A, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK: Seizures in the newborn. *Indian J Pediatr* 2001; 68(10): 967-972
162. Vigeveno F: Benign familial infantile seizures. *Brain & Development* 2005; 27: 172-177
163. Vişă GA, Ene V, Ognean ML, Iridon M: Aspecte etiopatogenetice în convulsiile neonatale. *Revista SNPCAR* 2003; 6(1): 68-77
164. Volpe JJ: Neonatal seizures. In *Neurology of the newborn*. 4th Ed WB Saunders Co 2001; 178-206
165. Volpe JJ: Teratogenic effects of drugs and passive addiction. In *Neurology of the newborn*. 4th Ed WB Saunders Co 2001; 859-887
166. de Vries LS, Verboon-Macielek MA, Cowan FM, Groenendaal F: The role of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of infections of the central nervous system. *Early Human Develop* 2006; 82: 819-825
167. Yager JY: Hypoglycemic injury to the immature brain. *Clin Perinatol* 2002; 29(4): 651-674
168. Whitelaw A, White RD: Training neonatal staff in recording and reporting continuous electroencephalography. *Clin Perinatol* 2006; 33: 667-677
169. Wirrell EC, Armstrong EA, Osman LD, Yager JY: Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 2001; 445-454

10. Anexe

Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirile de Consens

Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Anexa 3. Tipuri clinice de convulsii

Anexa 4. Epidemiologia convulsiilor neonatale

Anexa 5. Factorii de risc ai convulsiilor neonatale

Anexa 6. Etiologia convulsiilor neonatale

Anexa 7. Protocol de investigații paraclinice în convulsiile neonatale

Anexa 8. Prognosticul convulsiilor neonatale în raport cu etiologia

Anexa 9. Minifarmacopeea convulsiilor neonatale

Anexa 10. Algoritm de conduită în convulsiile neonatale

10.1. Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirile de Consens

Lista participanților la Întâlnirea de Consens de la Iași, 22 octombrie 2009

Prof. Dr. Silvia Maria Stoicescu – IOMC Polizu, București

Prof. Dr. Maria Stamatina – Maternitatea Cuza Vodă Iași

Prof. Dr. Gabriela Zaharie – Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie I, Cluj Napoca

Prof. Dr. Constantin Ilie – Maternitatea Bega, Timișoara

Conf. Dr. Manuela Cucerea – Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

Șef Lucr. Dr. Luminița Păduraru – Maternitatea Cuza Vodă Iași

As. Dr. Marta Simon – Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

Dr. Gabriela Olariu – Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara

Dr. Adrian Ioan Toma – Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Panait Sârbu”, București

Dr. Adrian Crăciun – Maternitatea Cantacuzino, București

Dr. Doina Broscăuncianu – IMOC Polizu, București

Dr. Anca Bivoleanu – Maternitatea Cuza Vodă Iași

Dr. Maria Alboi – Maternitatea Cuza Vodă Iași

Dr. Andreea Avasiloaiei – Maternitatea Cuza Vodă Iași

Dr. Monika Rusneac – Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

Dr. Mihaela Țunescu – Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara

Dr. Daniela Icma – Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara

Dr. Eugen Mătu – Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Panait Sârbu”, București

Dr. Maria Livia Ognean – Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

Invitat

Dr. Mihai Horga – UNFPA

Nicu Fota - CRED

Lista participanților la Întâlnirea de Consens de la București, 5-6 martie 2010

Prof. Dr. Silvia Stoicescu - IOMC Polizu, București

Prof. Dr. Ilie Constantin - Maternitatea Bega, Timișoara

Conf. Dr. Manuela Cucerea - Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

Conf. Dr. Valeria Filip – Maternitatea Oradea

Șef Lucr. Dr. Ligia Blaga – Spitalul Clinic Obstetrică-Ginecologie 2 Cluj Napoca

Dr. Gabriela Olariu - Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara

Dr. Anca Bivoleanu - Maternitatea Cuza Vodă Iași

Dr. Adrian Ioan Toma - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Panait Sârbu”, București

Dr. Monika Rusneac - Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

Dr. Marta Simon - Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

Dr. Carmen Voicilă - IOMC Polizu, București

Dr. Leonard Năstase - IOMC Polizu, București

Dr. Maria Livia Ognean – Spital Clinic Județean de Urgență Sibiu

Dr. Roxana Iliescu – Fundația Cred

Invitați

Nicu Fota - Fundația Cred

Dr. Gabriela Cristișor, MS UMP APL2

10.2. Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiuni	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.

10.3. Anexa 3. Tipuri clinice de convulsii^[23,25,29,56,57]

Tipul convulsiei	Incidență	Apare la:	Caracteristici clinice	Aspect EEG
subtile	cele mai frecvente (50 – 75 %)	- nou-născut prematur și matur	- mișcări (automatisme) orofaciale: deschiderea gurii, masticăție, plescăitul buzelor, clipire, devierea ochilor, privire fixă - mișcări ale membrelor: pedalare, boxare - modificări vegetative (autonome): instabilitatea tensiunii arteriale, tahicardie, apnee centrală	- frecvent fără corelare cu EEG, - modificările EEG sunt mai frecvente atunci când apar semnele oculare.
clonice	23 - 40%	- mai frecvent la matur	- contracturi repetitive care nu pot fi stopate dacă se fixează membrul - pot fi focale sau generalizate	- corelate cu modificări pe EEG
tonice	2 – 23 %	- mai frecvent la prematur	- contractură a trunchiului, membrelor, devieri ale globilor oculari, - generalizate sau focale (mai rare)	
mioclonice	8 – 18 %	- rare	- focale, multifocale sau generalizate	

10.4. Anexa 4. Epidemiologia convulsiilor neonatale^[30,56]

Etiologie		Debut	Prematur	Matur
Encefalopatie hipoxic ischemică		< 3 zile	+++	+++
Tulburări metabolice	Hipoglicemia	< 2 zile zile	+	+
	Hipocalcemia precoce	2-3 zile	+	+
	Hipocalcemia tardivă	> 7 zile	+	
	Hipomagneziemia			
	Hiper-hiponatremia			
	Sevraj	< 3 zile		
	Toxicitatea anestezielor locale			
	Piridoxindependența	primele zile		
	Anomalii ale moleculelor mici (aminoacizi, acizi organici, ciclul ureei)			
	Anomalii ale organelor subcelulare (anomalii mitocondriale și peroxizomale)			

Infecții intracraniene		< 3 zile	++	++
	Meningite bacteriene (Escherichia Coli, Streptococ grup B, Listeria)			
Infecții intrauterine	Encefalită virală (herpes simplex, enterovirus)			
	CMV, toxoplasmoză, HIV, rubeolă, sifilis	> 3 zile	++	++
Afecțiuni vasculare cerebrale				
	Hemoragie intraventriculară	< 3 zile	++	
	Hemoragie subarahnoidiană primară	< 1 zi		++
	Hematom subdural/epidural			
	Necroză ischemică focală (stroke)	variabil		++
Defecte de dezvoltare	Tromboză sinusală	variabil		+
	Boli neurocutanate (scleroză tuberoasă, incontinența pigmenti)	variabil	++	++
Sindroame epileptice				
	Encefalopatia epileptică (encefalopatia mioclonică precoce, encefalopatia epileptică infantilă precoce)			
	Convulsii neonatale familiale benigne			

Frecvența: +++ (foarte frecvent), ++ (mai puțin frecvent), + (rar), fără + (extrem de rar).

10.5. Anexa 5. Factorii de risc ai convulsiilor neonatale^[6,13,64]

Factori de risc materni - antenatali	Factori de risc intrapartum
Vârsta mamei peste 40 de ani	Suprapurtare (peste 42 săptămâni)
Nuliparitate	Travaliu prelungit
Diabet zaharat gestațional	Expulzie precipitată sau prelungită
Diabet zaharat preexistent sarcinii	Istoric de suferință fetală
Istoric familial de boli endocrine sau metabolice	Disproporție fetopelvină
Istoricul familial de manifestări convulsive și decese neonatale	Feți mici
Toxemie gravidică	Prolabarea cordonului ombilical
Tulburări placentare	Prezența anormală
Hemoragii în sarcină	Aplicare de forceps
Stări febrile materne)	Traumatism obstetrical
	Tip de anestezie utilizat în expulzie
	Nașterea prin operație cezariană
	Ruperea prematură a membranelor
	Infecții materne: corioamniotită, alte infecții materne, febră fără context infecțios
	Scorul Apgar la 1, 5, 10, 15, 20 minute ^[13]

10.6. Anexa 6. Etiologia convulsiilor neonatale

Cauze	Observații	Incidență	Prognostic	
A. Perinatale	1. Hipoxia–ischemia cerebrală	- poate fi cu afectare globală (asfixia perinatală) - poate fi cu afectare focală (infarct arterial sau tromboză venoasă cerebrală) ^[1,6]	- 40 % - 15 %	nefavorabil
	2. Hemoragiile intracraniene	- manifestările convulsive apar ca o consecință a traumatismului cranian și asfixiei: a. hemoragia subarahnoidiană – apare la nou-născutul la termen sau care se apropie de termen în cazurile unor nașteri laborioase, aplicare de forceps sau vaccum extractor, dar poate apare și cazul nașterilor netraumatice – așa numita hemoragie parturițională; în aceste cazuri convulsiile (focale sau multifocale) debutează în prima sau a doua zi de viață, iar în perioada intercritică nou-născutul are stare generală bună. b. hemoragia subdurală: convulsii focale cu debut în primele 24 ore, asociate cu nașterile traumatice, macrosomi și aplicarea dificilă de forceps; c. hemoragia în plexurile coroide la nou-născutul la termen; d. hemoragia intraventriculară: formele grave se asociază cu deteriorare rapidă și deces ^[7] ; mecanismele implicate sunt instabilitatea presiunii și fluxului sanguin cerebral, respectiv distrucciunile determinate de radicalii liberi de oxigen eliberați în perioada de reperfuzie ^[5] .	- 15% ^[1]	Favorabil în 90% din cazuri. nefavorabil
B. Malformațiile sistemului nervos central	1. malformații vasculare cerebrale 2. tulburări de dezvoltare ale SNC: 3. sindroame neurocutanate:	- anevrisme, malformații arterio-venoase; - hidrocefalie, holoprozencefalie, hidranencefalie, agenezie de corp calos, microgiria, pahigiria, agiria; - neurofibromatoza, scleroza tuberoasă, sindromul Sturge – Weber.	- 5% ^[1]	

C. Tulburări metabolice	1. Tranzitorii, rapid corectabile:			
	a. hipoglicemie:	<ul style="list-style-type: none"> - grupe de risc: nou-născut SGA, prematur, nou-născut LGA, asfixia, sindrom Beckwith – Wiedemann - encefalopatia hipoglicemică implică hiperexcitabilitate, apnee, instabilitate termică, letargie, convulsii^[1,8] - cauza: hipoparatiroidismul tranzitoriu - este mai frecventă la nou-născuții prematuri, SGA, LGA 		
	b. hipocalcemie	<ul style="list-style-type: none"> - convulsii nu răspund la tratamentul cu calciu 		
	b.1. precoce	<ul style="list-style-type: none"> - convulsii sunt focale sau multifocale iar intercritic nou-născutul este hiperalert^[1,9] 		
	b.2. tardivă	<ul style="list-style-type: none"> - asociată de obicei cu hipomagneziemia 		
c. hipomagneziemie	<ul style="list-style-type: none"> - survine mai frecvent la nou-născuții din mame subnutrite cu deficit de transfer placentar și absorbție intestinală redusă^[9] - datorită pierderilor crescute de natriu (insuficiență cortico-suprarenală, diaree acută, boli renale) - secundar retenției crescute de apă (perfuzarea excesivă de lichide) 			
d. hiponatremie	<ul style="list-style-type: none"> - consecutiv secreției inadecvate de ADH (asfixie, meningită, boli pulmonare) - convulsii sunt însoțite de hipertonie^[2] - datorită restricției de lichide (vărsături, febră) - ca urmare a pierderii renale și extrarenale de apă (glicozurie, diabet, febră, detresă respiratorie), - după supraîncărcare cu sodiu (corectarea excesivă a acidozei metabolice cu bicarbonat de sodiu) 			
e. hipernatremie	<ul style="list-style-type: none"> - hipernatremia determină creșterea osmolarității plasmatice și a celulelor cerebrale, iar la corecția osmolarității cu lichide hipotone se produce edem cerebral (hemoragii intracraniene și convulsii)^[1,9] 			
	2. Persistențe/erori înnăscute			
	a. Piridoxindependența	<ul style="list-style-type: none"> - convulsii debutează în primele ore de viață, fiind însoțite de hipotonie. - administrarea de piridoxină 100 mg i.v. determină cedarea (cuparea) convulsiilor - suplimentarea piridoxinei este necesară toată viața^[4] 		
	b. Tulburări în metabolismul aminoacizilor:			

	b.1. leucinoza	- debut după un interval liber de 4 – 5 zile cu semne de suferință cerebrală gravă: convulsii, comă, tulburări respiratorii, cianoză însoțite de hipoglicemie și acidoză metabolică - diagnosticul se confirmă prin cromatografia aminoacizilor plasmatici		
	b.2. fenilcetonuria	- debutul se produce de obicei după un interval liber de câteva luni de la naștere, nou-născuții pot prezenta întârziere în creșterea intrauterină, microcefalie, hiperexcitabilitate, vărsături, convulsii, urini cu miros de șoarece - depistarea se face prin testul Guthrie: valori sanguine de fenilalanină peste 4 mg% după 5 zile de viață - tratament: regim sărac în fenilalanină		
	b.3. anomalii enzimatice ale ciclului ureei	- tabloul clinic este dominat de vărsături, deshidratare, convulsii, comă asociate cu hiperamoniemie		
	b.4. acidemii organice	- manifestări clinice prin vărsături, deshidratare și convulsii ^[4]		
D. Infecții	Bacteriene, Virale	- cu debut precoce: Streptococ grup B, Escherichia Coli - TORCH, lues, HIV, Coxsackie B ^[10,11]		
E. Cauze toxice:		- medicamente administrate mamei sau nou-născutului		
	e.1. Intoxicația cu anestezice locale	- (derivați de procaină): hipotonie, bradicardie, pupile fixe, convulsii în primele 6 ore după naștere ^[1,8]		
	e.2. Întreruperea bruscă a administrării de droguri mamei	- (hipnotice, anestezice, barbiturice cu durată scurtă de acțiune, droguri ilicite): apariția convulsiilor este variabilă, imediat după naștere sau după un interval liber de 10 – 30 zile - nou-născuții care provin din mame care consumă heroină prezintă în perioada neonatală tremurături, strănut și tulburări gastrointestinale; momentul cel mai susceptibil pentru apariția convulsiilor neonatale declanșate de întreruperea drogurilor la mamă este ziua a 10 – a de viață; cu cât intervalul dintre ultima doză și naștere este mai mare cu atât este mai scurt intervalul de debut al convulsiilor - nou-născuții care provin din mame toxicomane (heroină, metadonă) trebuie monitorizați obligatoriu ^[4]		
F. Convulsii neonatale idiopatice	f.1. Convulsiile familiale benigne	- debutează la 2 – 15 zile după naștere, au transmitere autozomal dominantă; starea intercritică este normală, evoluția este favorabilă - diagnosticul se bazează pe istoricul familial ^[63]		
	f.2. Sindromul convulsiilor de ziua a 5-a:	Manifestările convulsive sunt reprezentate de clonii focale sau multifocale și crize de apnee. În evoluție se poate descrie retard psihic și convulsii tardive. Etiologia este incertă (infecții virale, carență de Zn, toxice) ^[2] .		

10.7. Anexa 7. Protocol de investigații paraclinice în convulsiile neonatale

Investigații paraclinice obligatorii	Investigații paraclinice suplimentare
Hemograma completă, trombocite	Gaze sangvine
Formulă leucocitară	Uree sangvină
Grup sanguin, Rh	Bilirubinemie
Glicemie	Examen de urină
Calcemie	Examenul LCR obținut prin puncție lombară (citologie, chimie, culturi bacteriene)
Magneziemie	Hemocultură
Ionogramă serică (sodiu, potasiu)	Culturi periferice
	Electroencefalograma
	Ecografie transfontanelară
	Tomografie computerizată
	Rezonanță magnetică nucleară (RMI)- cea mai sensibilă modalitate imagistică de a stabili etiologia convulsiilor ^[16,21]
	Imunoglobuline specifice TORCH, lues
	Electroforeza proteinelor
	Testul Guthrie
	Screening-ul toxicelor din sânge și urină

10.8. Anexa 8. Prognosticul convulsiilor neonatale în raport cu etiologia (după Volpe JJ, Neonatal Seizures. In Volpe JJ: Neurology of the Newborn 2001^[8])

Etiologie	Dezvoltare normală
Encefalopatie hipoxic – ischemică	16-50%
Hemoragia intraventriculară	0 – 10%
Hemoragia subarahnoidiană	85 – 90%
Meningita bacteriană	25 – 65%
Anomalii de dezvoltare cerebrală	0 – 5 %
Hipocalcemia cu debut precoce	42 – 50 %
Hipocalcemia cu debut tardiv	94 – 100 %
Hipoglicemia	25 – 50 %
Necunoscută	55 – 62 %

10.9. Anexa 9. Minifarmacopeea convulsiilor neonatale ^[1,8,11,84,85,103-114]

Numele medicamentului	Fenobarbital
Clasificare	Barbituric anticonvulsivant, sedativ, hipnotic
Indicații	Anticonvulsivant de prima linie în convulsiile neonatale. Terapia sindromului de sevraj neonatal la droguri administrate mamei. Terapia hiperbilirubinemiei directe și colestazei neonatale.
Doza la nou-născut	Doză de atac: 20 mg/kgc i.v. lent (peste 15 minute, sub 1 mg/kgc/minut) sau în perfuzie. Dacă convulsiile continuă, se pot administra doze adiționale de 5 mg/kgc la fiecare 5 minute până la cuparea convulsiilor și până la o doză totală de 40 mg/kgc. Doză de întreținere: 3-5 mg/kgc/zi i.v., i.m. sau p.o., la 24 ore după doza de atac.
Administrare	Este preferabilă administrarea pe cale i.v., datorită absorbției inegale în cazul administrării i.m. Pentru terapia de întreținere se recomandă administrarea dozei de întreținere în 1-2 prize zilnice i.v., i.m. sau p.o.
Contraindicații	Depresie respiratorie, hipersensibilitate la Fenobarbital
Interacțiuni	Fenobarbitalul crește clearance-ul plasmatic al Carbamazepinei, Lamotriginei, acidului valproic și teofilinei. Acidul valproic, Fenitoina și Felbamatul scad clearance-ul plasmatic al Fenobarbitalului. Asocierea cu Fenitoin sau Valproat crește concentrația serică a Fenobarbitalului. Alte interacțiuni: benzodiazepine, corticosteroizi.
Observații	Se leagă în proporție de 20-25 % de proteinele plasmatică, metabolizarea este predominant hepatică, se elimină în cantitate mare prin urină, are timp de înjumătățire ($T_{1/2}$) lung (43-120 ore), care scade pe parcursul primei luni de viață (45 de ore la 28 de zile de viață). Nou-născutul prezintă variabilitate mare de distribuție și eliminare, de aceea este recomandată monitorizarea nivelelor serice (mai ales când se pierde controlul convulsiilor, când se apreciază risc crescut de toxicitate, la modificări ale dozei și la asocierea altor anticonvulsivante cu care Fenobarbitalul interacționează). Nivele serice terapeutice: 15-40 mcg/ml. Prudență: în insuficiență hepatică și renală, la asocierea cu alte anticonvulsivante; la doze mari poate fi necesară protezarea respiratorie. În timpul administrării dozei de atac: monitorizare cardiorespiratorie. Administrarea de durată prezintă riscul diminuării performanțelor cognitive.
Reacții adverse	Administrarea prea rapidă: depresie respiratorie, apnee, hipotensiune. Depresie respiratorie (la concentrație serică peste 60 mcg/ml), sedare (la concentrație serică peste 40 mcg/ml), hipotensiune, bradicardie (la concentrație serică peste 50 mcg/ml), colaps circulator, agitație psihomotorie paradoxală, anemie megaloblastică, hepatită, dermatită exfoliativă, depresie respiratorie cu risc vital (la concentrație serică peste 80 mcg/ml).
Numele medicamentului	Fenitoina
Clasificare	Hidantoină
Indicații	Anticonvulsivant de linia întâi sau a doua în convulsiile neonatale
Doza la nou-născut	Doză de atac: 15-20 mg/kgc lent, timp de 30 de minute, în perfuzie endovenoasă cu ritm sub 0,5 mg/kgc/minut. Doza de întreținere: 4-8 mg/kgc la 24 ore, în perfuzie (de 30 minute), se începe după 12 ore de la administrarea dozei de atac.
Administrare	Se diluează doar cu ser fiziologic (NaCl 0,9%) 5-10 mg/ml. Se administrează imediat după prepararea soluției (soluția este instabilă). Necesită observare atentă pentru surprinderea apariției precipitării soluției. Se evită administrarea pe linii centrale a Fenitoinii (dacă nu există altă linie disponibilă în afara celei centrale, se va „spăla” cateterul 1-3 ml ser fiziologic înainte și după administrarea Fenitoinii, cunoscându-se incompatibilitatea cu heparina). Trebuie evitată calea i.m. (absorbție inegală, durere locală și precipitare la locul de injectare).
Contraindicații	Bradycardie sinusală, bloc sinoatrial, blocuri atrioventriculare congenitale grad II

	și III.
Interacțiuni	Acidul valproic, amiodarona, cloramfenicolul inhibă metabolizarea Fenitoină (cresc concentrațiile plasmatice ale acesteia). Fenitoina crește metabolizarea Carbamazepinei și a Fenobarbitalului. Acidul valproic dislocă Fenitoina de pe locurile de legare de pe proteinele plasmatice. Fenitoina scade concentrațiile serice de teofilină și dopamină. Alimentația prin gavaj continuu nasogastric duce la creșterea concentrației serice a Fenitoină. Există risc de precipitare în amestec cu alte medicamente.
Observații	Se leagă puternic de proteinele plasmatice (90-95%), nivelele libere de fenitoină fiind extrem de variabile, este metabolizată hepatic (peste 95%), dar are o cinetică non-liniară (la creșteri mici ale dozei pot apare creșteri marcate ale concentrației plasmatice), are T _{1/2} variabil (15-105 ore la nou-născutul la termen, 15,6-160 ore la prematur în prima lună de viață). Capacitatea de metabolizare crește după vârsta de 2 săptămâni, putând fi necesare reajustări ale dozei. Precauții: administrarea prea rapidă poate determina hipotensiune, aritmii, colaps cardiovascular, depresie SNC. Poate cauza iritație locală, inflamație și necroză cu sau fără semne de infiltrație. Toate aceste reacții se datorează concentrației crescute de propilenglicol (40%) și etanol din formularea parenterală a Fenitoină. Monitorizare în cursul administrării: ritm cardiac, alura ventriculară, tensiune arterială. Prudență la asocierea cu alte medicamente deprimante ale SNC, în caz de hipotensiune, insuficiență severă miocardică, insuficiență hepatică, afecțiuni renale. Ideal este să se monitorizeze nivelul seric după 48 de ore de la doza de atac, concentrația serică terapeutică fiind de 8-15 mcg/ml.
Reacții adverse	Reacție de hipersensibilitate, aritmii, hipotensiune, hiperglicemie, colaps cardiovascular, distrucție hepatică, discrazie sangvină; extravazarea determină necroză cutanată.
Numele medicamentului	Fosfenitoina
Clasificare	Hidantoină, ester (fosfat) al Fenitoină
Indicații	Anticonvulsivant
Doza la nou-născut	Nu a fost stabilită prin studii de siguranță. Doza se stabilește prin echivalare cu Fenitoina, folosind echivalentul de Fenitoin sodic (FE): 1,5 mg Fosfenitoina = 1 mg Fenitoina
Administrare	Intravenos, intramuscular Absorbție mai rapidă decât Fenitoina
Contraindicații	Aceleași ca și la Fenitoină
Interacțiuni	Aceleași ca și la Fenitoină
Observații	Fosfenitoina este hidrosolubilă iar preparatul de uz intravenos nu conține propilenglicol, de aceea efectele adverse cardiovasculare sunt mai reduse comparativ cu Fenitoina. Fosfenitoina are un pH mai neutru, având reacții adverse diminuate în cazul administrării intramusculare. Fosfenitoina este convertită plasmatic la fenitoină, fosfat și formaldehidă. Efectele formaldehidei la nou-născut nu sunt încă pe deplin elucidate.
Reacții adverse	Aceleași ca și pentru Fenitoină dar cu intensitate diminuată
Numele medicamentului	Midazolam
Clasificare	Benzodiazepină cu durată scurtă de acțiune, sedativ, hipnotic, anticonvulsivant
Indicații	Sedare, anticonvulsivant de linia a 2-a sau a 3-a în convulsiile neonatale, convulsii refractare
Doza la nou-născut	0,05-0,15 mg/kgc/doză intravenos lent sau în perfuzie (în 15 minute); doza se poate repeta la fiecare 2-4 ore, de câte ori este nevoie. Ca terapie de întreținere se poate administra în perfuzie cu ritm de 0,01-0,06 mg/kgc/oră; doza se poate crește cu 0,025 mg/kgc/oră până la un maxim de 0,4 mg/kgc/oră în funcție de răspunsul terapeutic.

Administrare	Se diluează în ser fiziologic sau glucoză 5% până la o concentrație finală de administrare de 0,5 mg/ml.
Contraindicații	Depresie SNC preexistentă sau șoc, hipersensibilitate cunoscută
Interacțiuni	Agenți anestezici, depresante SNC, teofilină. În cazul administrării concomitente de narcotice doza de Midazolam trebuie redusă cu 25%.
Observații	La nou-născut are distribuție rapidă și T _{1/2} de cca 6,5 ore. La prematuri pot fi necesare doze mai mari decât la nou-născuții la termen. Prudență la nou-născuții care au primit anterior alte benzodiazepine. Precauții: funcție renală afectată. Se recomandă monitorizare: alură ventriculară, ritm cardiac, tensiune arterială
Reacții adverse	Sedare, depresie respiratorie, apnee, stop cardiac, bradicardie. Dacă administrarea se face rapid în bolus sau la nou-născuții cu afecțiuni SNC preexistente pot apare hipotensiune și/sau convulsii. Administrarea prelungită poate determina sindrom de abținere la tentativa de întrerupere.
Numele medicamentului	Diazepam
Clasificare	Benzodiazepină cu efect sedativ, anticonvulsivant, miorelaxant
Indicații	Sedare, convulsii refractare
Doza la nou-născut	0,1-0,3 mg/kgc/doză, i.v. lent (în 3 minute) sau în perfuzie; se poate repeta la 15-20 minute, maxim 2 - 3 asemenea doze 0,5-1 mg/kgc intrarectal În status epilepticus: doza maximă este de 2 mg/kgc/zi, i.v.
Administrare	Intravenos, intrarectal (mai rar). Nu se amestecă cu alte medicamente și nu se adaugă soluțiilor perfuzabile de uz intravenos. Se depune în mușchi, de aceea utilizarea ca terapie de întreținere nu este posibilă (risc de hipotonie marcată și depresie respiratorie, mai ales dacă se administrează după un barbituric).
Contraindicații	Contraindicații: depresie SNC preexistentă sau șoc, insuficiență respiratorie, afectare hepatică severă, hipersensibilitate cunoscută
Interacțiuni	Asocierea cu barbituricele, narcoticele, antidepresivele asociate crește riscul efectelor adverse ale Diazepamului. Propranololul, ciprofloxacina, acidul valproic prelungesc durata de acțiune a Diazepamului. Fenitoina, Carbamazepina, Fenobarbitalul cresc metabolizarea Diazepamului. Diazepamul crește nivelele serice de Fenobarbital și poate afecta concentrațiile serice ale Digoxinei, Ranitidinei. Doze mici de teofilină pot inhiba acțiunea Diazepamului iar cafeina poate antagoniza efectele Diazepamului.
Observații	T _{1/2} : 31- 48 ore (la prematur chiar 54 de ore), durată scurtă de acțiune. Se leagă puternic de proteinele plasmatică (84-86%), poate disloca bilirubina de pe albumină. Precauții: funcție renală afectată. Monitorizare: alură ventriculară, ritm cardiac, tensiune arterială.
Reacții adverse	Sedare, depresie respiratorie și a SNC, stop cardiac, hipotensiune, bradicardie.
Numele medicamentului	Lorazepam
Clasificare	Benzodiazepină cu efect anticonvulsivant, sedativ, hipnotic, de 5-10 ori mai potentă decât Diazepamul
Indicații	Anticonvulsivant de linia a 2-a sau a 3-a în convulsiile neonatale; status convulsiv refractar la terapia convențională
Doza la nou-născut	Doză de atac: 0,05-0,1 mg/kgc/doză, i.v. peste 5 minute; se poate repeta la 10-15 minute dacă este necesar până la o doză maximă de 4 mg. Doză de întreținere: 0,05 mg/kgc/doză i.v., i.m., p.o., i.r. la interval de 6-24 ore, în funcție de răspunsul terapeutic
Administrare	Intravenos pentru terapia de atac: doza se diluează în volum egal de glucoză 5%, SF sau apă sterilă pentru injecții Pentru terapia de întreținere: i.v., i.m. p.o., i.r. Preparatul pentru administrare i.v. se poate administra și per os.
Contraindicații	Depresie SNC preexistentă, hipotensiune severă, insuficiență respiratorie severă, hipersensibilitate cunoscută

Interacțiuni	La fel ca și alte benzodiazepine, mai ales cu barbituricele și narcoticele. Teofilina scade efectul Lorazepamului.
Observații	Metabolizare prin glucuronidare, T _{1/2} lung (40 ore), corelat cu vârsta de gestație. Durata de acțiune este mai lungă decât a Diazepamului. Preparatul de uz i.v. conține propilenglicol, hiperosmolar, cu risc de a produce acidoză metabolică și nefrotoxicitate. Atenție: pot apărea mișcări stereotipe de tip convulsiv, de etiologie necunoscută, în special la prematur. Se recomandă monitorizarea status-ului respirator în timpul și după administrare. Precauții: în insuficiență hepatică și renală, miastenia gravis neonatală.
Reacții adverse	Similare cu ale Diazepamului: depresie SNC, bradicardie, colaps circulator, depresie respiratorie, tensiune arterială oscilantă și simptome gastrointestinale. Dacă apare sincopă sau stimulare paradoxală a SNC se impune tratamentul discontinuu.
Numele medicamentului	Lidocaina
Clasificare	Antiarritmice clasa IB de tip amino-amidă, anestezic local, anticonvulsivant
Indicații	Status convulsiv refractar la terapia convențională
Doza la nou-născut	Doză de atac: 2 mg/kg/oră în perfuzie în 10 minute, apoi 6 mg/kg/oră 12 ore, 4 mg/kg/oră 12 ore, 2 mg/kg/oră 12 ore i.v., cu reducerea ulterioară a dozei cu 1 mg/kg/oră în fiecare zi Doză de întreținere: 6 mg/kg/oră.
Administrare	Intravenos, în perfuzie. Se diluează cu glucoză 5%.
Contraindicații	Depresie SNC preexistentă, hipotensiune severă, bloc atrioventricular sau sinoatrial, reacții severe la lidocaină, terapie concomitentă cu antiaritmice din clasa I, bradicardie.
Interacțiuni	Propranololul scade clearance-ul Lidocainei. Fenobarbitalul și Fenitoina cresc clearance-ul Lidocainei.
Observații	Se leagă de proteinele plasmatică (70%) și are metabolizare predominant hepatică. Precauții: insuficiență hepatică și renală. Atenționare: nu se administrează cu Fenitoina (risc de sumare a efectelor cardiotoxice). Se recomandă monitorizarea statusului respirator în timpul și după administrare.
Reacții adverse	Aritmii, hipotensiune și convulsii. La nivele serice de peste 6 mcg/ml există risc de convulsii și stop respirator
Numele medicamentului	Carbamazepina
Clasificare	Derivat iminostilben cu structură asemănătoare antidepressivelor triciclice cu efect anticonvulsivant
Indicații	Anticonvulsivant de linia a 2-a sau a 3-a în convulsiile neonatale
Doza la nou-născut	Doza de atac: 10 mg/kgc per os, prin gavaj Doza de întreținere: 10-15 mg/kgc/zi p.o., în 2-4 prize
Administrare	Gavaj oro/nasogastric (absorbția orală 90-100%)
Contraindicații	Bloc atrioventricular, depresie medulară, afecțiuni severe hepatice și renale.
Interacțiuni	Crește clearance-ul altor anticonvulsivante (Felbamat, Lamotrigină, Fenitoină, Primidon, Topiramă, acid valproic), al teofilinei și blocanților canalelor de calciu. Fenitoina și Fenobarbitalul cresc clearance-ul Carbamazepinei. Carbamazepina are risc crescut de neurotoxicitate în asocieri cu acidul valproic.
Observații	Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 50-90%, T _{1/2} 8-48 de ore. Are capacitatea de a își autoinduce propriul său metabolism hepatic în funcție de doză (după ce T _{1/2} scade, trebuie crescută doza). Prudență în caz de retenție urinară, afecțiuni hepatice, renale, insuficiență cardiacă și anomalii hematologice. Nivele serice terapeutice: 4-12 mcg/ml. Monitorizarea nivelurilor serice este utilă pentru dozaj optim. Se recomandă monitorizare hematologică.
Reacții adverse	Pot apare: leucopenie, trombocitopenie. Rar: anemie aplastică, agranulocitoză, aritmii, hiponatremie, SIADH. Efectele adverse la nou-născut au fost absente la doze de întreținere de 15-20

	mg/kgc/zi.
Numele medicamentului	Primidon
Clasificare	Deoxibarbituric cu efect anticonvulsivant, sedativ
Indicații	Anticonvulsivant cu rol încă neclar în terapia convulsiilor neonatale
Doza la nou-născut	Doza de atac: 15-25 mg/kgc p.o. Doza de întreținere: 10-20 mg/kgc/zi p.o. în 3 prize
Administrare	Per os
Contraindicații	Hipersensibilitate la Fenobarbital, porfirie
Interacțiuni	Carbamazepina și Fenitoina cresc clearance-ul plasmatic al Primidonului. Acidul valproic scade clearance-ul plasmatic al Primidonului.
Observații	Metabolizare hepatică (40-60%) cu eliberarea de fenobarbital (metabolitul activ) și feniletilmalonamidă, restul se elimină nemodificat pe cale urinară (40-60%). Legarea de proteinele plasmatică nu este semnificativă. De dorit: monitorizarea funcției hepatice și renale.
Reacții adverse	Sunt posibile: somnolență, agitație, deprimarea SNC, nistagmus, iritabilitate, greață, vărsături, constipație, diaree, erupție cutanată. Terapia de durată: tulburări comportamentale, scăderea performanțelor cognitive, afecțiuni ale țesutului conjunctiv.
Numele medicamentului	Tiopental
Clasificare	Barbituric cu efect anestezic general cu debut rapid și durată scurtă de acțiune
Indicații	Anestezie, terapia convulsiilor refractare
Doza la nou-născut	10 mg/kgc i.v. lent în 10 minute sau 2-4 mg/kgc doză de atac urmată de perfuzie cu ritm de 1-6 mg/kgc/oră
Administrare	Intravenos, în perfuzie continuă (poate apare durere la locul injectării)
Contraindicații	Hipersensibilitate la barbiturice.
Interacțiuni	În asociere cu narcoticele, efectele de tip barbituric se sumează. Asocierea cu fenotiazine crește riscul de excitabilitate neuromusculară și hipotensiune. Asocierea cu Pentoxifilina poate determina edem acut pulmonar. Este incompatibil cu soluții cu pH acid (de ex. succinilcolina).
Observații	Se leagă în proporție de 80% de proteine plasmatică, metabolizarea este predominant hepatică și se elimină pe cale urinară. Se recomandă prudență în cazul afecțiunilor hepatice și renale. Se acumulează și se redistribuie în organism astfel încât efectul persistă încă un timp variabil după oprirea tratamentului. Poate determina rezultate fals crescute ale potasemiei. Fiind un agent anestezic, este obligatorie protezarea respiratorie a pacientului. Se recomandă prudență în caz de deprimare cardiorespiratorie, hipotensiune, șoc.
Reacții adverse	Depresie cardiovasculară și respiratorie (hipotensiune, apnee, obstrucții ale căilor respiratorii). Sunt posibile: aritmii, bronhospasm, laringospasm, strănut, sughiț, căscat, cefalee, convulsii, tulburări gastrointestinale (dureri abdominale, diaree), somnolență, tromboflebită.
Numele medicamentului	Acid valproic/Valproatul de sodiu
Clasificare	Acidul valproic este forma acidă liberă a valproatului de sodiu, agent chimic cu efect anticonvulsivant înrudit cu acizii grași liberi; forma activă este ionul valproat
Indicații	Anticonvulsivant cu spectru larg de acțiune, de linia a 2-a sau a 3-a în convulsiile neonatale
Doza la nou-născut	Doza de atac: 30-50 mg/kgc rectal sau p.o. Doza de întreținere: 5-10 mg/kgc p.o. la 12 ore
Administrare	Per os – biodisponibilitate de 80-100%; alimentația scade rata dar nu și cantitatea de medicament absorbită
Contraindicații	Afecțiuni hepatice și/sau renale pre-existente, infecție HIV, depresie medulară, afecțiuni congenitale ale ciclului ureei, anomalii de coagulare
Interacțiuni	Carbamazepina, Fenitoina, Fenobarbitalul, Primidonul cresc clearance-ul plasmatic al acidului valproic. Acidul valproic scade clearance-ul Fenitoinii, Clonazepamului, Carbamazepinei, Primidonului, Lamotriginului, Zidovudinei.

Observații	Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 90-95%, intrând în competiție pentru acestea cu bilirubina și Fenitoina, are metabolizare hepatică, T _{1/2} de 15-65 ore la nou-născutul la termen, clearance plasmatic minim la prematuri (la care este necesară reducerea dozelor). Nivelele serice terapeutice sunt de 40-50 mcg/ml la nou-născut dar trebuie interpretate cu prudență datorită farmacocineticii variabile a acidului vaproic. Toxicitatea apare mai frecvent la nivele serice peste 80 mcg/ml. Se recomandă monitorizare hematologică și a funcției hepatice.
Reacții adverse	Sunt posibile: sedare, letargie, tremor, trombocitopenie, tulburări gastro-intestinale (grețuri, vărsături, inapetență). Mai rar: hepatotoxicitate, erupții cutanate, leucopenie, edeme. Mai ales în cazul asocierii cu alte anticonvulsivante.
Numele medicamentului	Clonazepam
Clasificare	Nitrobenzodiazepinic cu efecte anticonvulsivante, miorelaxante și anxiolitice
Indicații	Anticonvulsivant cu rol încă neclar stabilit în convulsiile neonatale
Doza la nou-născut	Doza de atac: 0,1 mg/kgc/doză i.v. lent Doza de întreținere: 0,025 mg/kgc i.v. sau per os la 8 ore, maxim 0,5-1 mg/zi.
Administrare	Per os sau intravenos
Contraindicații	Hipersensibilitate la benzodiazepine, afectare hepatică semnificativă
Interacțiuni	Clonazepamul scade concentrația Carbamazepinei invers, afectează nivelele de Fenitoină, crește nivelele de Primidon și Fenobarbital. Fenitoina scade nivelul seric al Clonazepamului.
Observații	Durată lungă de acțiune
Reacții adverse	Comune: iritabilitate, agitație psihomotorie, letargie, apatie, erupție cutanată, diaree, constipație, uscăciunea gurii, inapetență, bradicardie, tahicardie Ocazional: trombocitopenie, convulsii sau creșterea frecvenței convulsiilor Rar: incontinență, afectare hepatică, hiperexcitabilitate Pe termen lung: sindrom de sevraj (iritabilitate, insomnie, tremor, convulsii), scăderea performanțelor cognitive, tulburări de comportament
Numele medicamentului	Lamotrigin
Clasificare	Feniltriazină structural neînrudită cu anticonvulsivantele convenționale cu efect anticonvulsivant
Indicații	Anticonvulsivant cu spectru larg, cu rol încă neclar în terapia convulsiilor neonatale, de obicei pentru convulsii refractare
Doza la nou-născut	Nu au fost stabilite prin studii de siguranță. S-a obținut cuparea convulsiilor la nou-născut cu doze de 2-10 mg/zi (nivele serice eficiente de 1-5 mcg/ml).
Administrare	Per os, absorbție (la adult): 90-100%
Contraindicații	Hipersensibilitate la Lamotrigin sau ingredientii preparatului comercial
Interacțiuni	Acidul valproic scade clearance-ul Lamotriginei (risc crescut de reacții adverse), Carbamazepina și Fenitoina cresc clearance-ul Lamotriginei
Observații	Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 55%, eliminarea se face prin glucuronidare hepatică dar și pe cale urinară, nemodificat. Avantaj față de Carbamazepină și Fenitoină: preservare mai bună a funcțiilor cognitive și afectare mai redusă a comportamentului.
Reacții adverse	Sunt posibile: sedare, leucopenie, agranulocitoză, insuficiență hepatică, insomnie, somnolență, vărsături, diplopie. Cea mai severă: erupție cutanată cu potențial letal (de tip Steven Johnson sau necroză epidermică toxică) sau de tip reacție de hipersensibilitate
Numele medicamentului	Topiramat
Clasificare	Fructopiranosulfat cu efect de blocare a gluconeogenezei, inhibare a anhidrazei carbonice și anticonvulsivant
Indicații	Anticonvulsivant cu rol neclar încă în terapia convulsiilor neonatale
Doza la nou-născut	Nu au fost stabilite prin studii de siguranță.

Administrare	Per os, biodiponibilitate peste 80%. Dozele se cresc treptat, în funcție de toleranță.
Contraindicații	Hipersensibilitate la oricare din componentele preparatului comercial
Interacțiuni	Clearance-ul Topiramatului este crescut de anticonvulsivante cu potențial de inducție enzimatică. Topiramatul poate crește nivelele serice de Fenitoin.
Observații	Se leagă puțin de proteinele plasmatică (10-15%), eliminarea se face mai ales renal dar și prin metabolizare hepatică, T _{1/2} la copii este de 15 ore, datele sunt limitate pentru nou-născut. Nu se cunosc nivelele serice eficiente. Se recomandă monitorizarea status-ului hidric, electolitic și acido-bazic.
Reacții adverse	Sunt posibile: sedare, iritabilitate, inapetență, nefrolitiază (inhibarea slabă a anhidrazei carbonice pe termen lung), hipertermie
Numele medicamentului	Felbamat
Clasificare	Anticonvulsivant cu structură asemănătoare meproamatului
Indicații	Rol neclar în terapia convulsiilor neonatale
Doza la nou-născut	Nu au fost efectuate studii de siguranță la nou-născut.
Administrare	Per os
Contraindicații	Hipersensibilitate la Felbamat sau alte componente ale preparatului comercial, sensibilitate cunoscută la carbamați, discrazii sangvine, disfuncții hepatice
Interacțiuni	Fenitoina și Carbamazepina cresc clearance-ul Felbamatului. Felbamatul scade clearance-ul Fenitoinii, acidului valproic, Fenobarbitalului și Carbamazepinei.
Observații	Prezintă metabolizare hepatică și eliminare renală (50%), clearance-ul este crescut la copii. Se recomandă monitorizare hematologică și hepatică.
Reacții adverse	Sunt posibile: anemie aplastică, insuficiență hepatică acută, insomnie, erupție cutanată, vărsături, constipație, diaree
Numele medicamentului	Zonisamid
Clasificare	Metansolfunamidă cu efect anticonvulsivant
Indicații	Rol neclar în terapia convulsiilor neonatale
Doza la nou-născut	Nu a fost stabilită prin studii de siguranță la nou-născut.
Administrare	Per os, biodisponibilitate per os cca. 80%. Rectal
Contraindicații	Hipersensibilitate la sulfonamide
Interacțiuni	Fenitoina, Fenobarbitalul și Carbamazepina scad concentrațiile plasmatică ale Zonisamidei.
Observații	Se leagă de proteine în proporție de 50-60%, 35% se elimină nemodificată în urină, are T _{1/2} lung (20-63 ore). Nu au fost determinate nivelele serice eficiente.
Reacții adverse	Sunt posibile: somnolență, erupție cutanată, inapetență, nefrolitiază, hipertermie, tulburări vizuale, dureri abdominale, agitație, iritabilitate.
Numele medicamentului	Vigabatrin
Clasificare	Analog structural al GABA cu efect anticonvulsivant
Indicații	Rol neclar în terapia convulsiilor neonatale
Doza la nou-născut	Nu a fost stabilită prin studii de siguranță la nou-născut.
Administrare	Per os, absorbție rapidă și completă
Contraindicații	Hipersensibilitate la componentele produsului comercial
Interacțiuni	Anticonvulsivantele cu potențial de inducție enzimatică scad T _{1/2} al Vigabatrinului. Vigabatrinul crește clearance-ul Carbamazepinei, Fenitoinii, Fenobarbitalului, Primidonei
Observații	Legarea de proteine este minimă, se elimină mai ales nemodificat prin urină. Se recomandă monitorizare oftalmologică și renală.
Reacții adverse	Sunt posibile: sedare, nistagmus, dureri abdominale, tulburări digestive, hipotonie, hipertonie, hiperexcitabilitate, insomnie, deficite vizuale

Numele medicamentului	Calciu gluconic 10 % (100 mg/ml)
Clasificare	Sare de calciu, mineral
Indicații	Hipocalcemie, hipermagneziemie, hiperpotasemie
Doza la nou-născut	Doză de atac: 100-200 mg/kg (1-2 ml/kg) (10-20 mg Ca elemental/kgc) Doză de întreținere: 200-800 mg/kgc/zi (în perfuzie) (20-80 Ca elemental/kgc)
Administrare	Intravenos, în bolus de 10-30 minute. Compatibil cu glucoză 5 % și 10 % sau ser fiziologic (NaCl 0,9 %). Injectarea intramusculară determină necroză și/sau abces local.
Contraindicații	Fibrilație ventriculară, hipercalcemie
Interacțiuni	Multe soluții de uz intravenos sunt incompatibile cu soluția de gluconat de calciu (se recomandă verificarea atentă a compatibilității). Efect inotrop sinergistic în asociere cu Digoxin (risc crescut de aritmie). Poate diminua absorbția Ciprofloxacinei. Risc de hipercalcemie în asociere cu diuretice tiazide.
Observații	Conține 9,8 mg Ca ⁺⁺ /ml. Administrarea de calciu gluconic se poate solda cu creșterea fluxului plasmatic renal, natriureză, creșterea diurezei. Extravazarea soluției determină celulită sau necroză tisulară.
Reacții adverse	Sunt posibile: constipație, tulburări digestive. Injectarea rapidă determină vasodilatație, aritmii, hipotensiune, bradicardie și chiar stop cardiac.
Numele medicamentului	Clorură de calciu 10% (100 mg/ml)
Clasificare	Sare de calciu, mineral
Indicații	Hipocalcemie, hipermagneziemie, hiperpotasemie
Doza la nou-născut	Doză de atac: 35-70 mg/kg (0,1-0,2 ml/kg) (10-20 mg Ca elemental/kgc) Doză de întreținere: 75-300 mg/kgc/zi (în perfuzie) (20-80 Ca elemental/kgc)
Administrare	Intravenos, în bolus de 10-30 minute Injectarea intramusculară sau subcutanată determină necroză tisulară severă.
Contraindicații	Fibrilație ventriculară, hipercalcemie
Interacțiuni	Multe soluții de uz intravenos sunt incompatibile cu soluția de gluconat de calciu (se recomandă verificarea atentă a compatibilității). Efect inotrop sinergistic în asociere cu Digoxin (risc crescut de aritmie). Poate diminua absorbția Ciprofloxacinei. Risc de hipercalcemie în asociere cu diuretice tiazide.
Observații	Conține 27 mg Ca ⁺⁺ /ml. Administrarea de calciu gluconic se poate solda cu creșterea fluxului plasmatic renal, natriureză, creșterea diurezei. Extravazarea soluției determină celulită sau necroză tisulară. Se recomandă monitorizarea atentă a venei utilizate.
Reacții adverse	Sunt posibile: constipație, tulburări digestive. Injectarea rapidă determină vasodilatație, aritmii, hipotensiune, bradicardie și chiar stop cardiac.
Numele medicamentului	Piridoxina (vitamina B6, piridoxal, piridoxamină)
Clasificare	Vitamină
Indicații	Deficit de piridoxină, convulsii piridoxin-dependente, anomalii congenitale ale metabolismului aminoacizilor
Doza la nou-născut	Doza de atac: 50-100 mg i.v., i.m. Doza de întreținere: 20-200 mg/zi i.v., p.o. (necesarul crește cu vârsta)
Administrare	Intravenos inițial, ulterior se poate continua terapia per os
Contraindicații	Hipersensibilitate la piridoxină sau la oricare alt component al preparatului comercial
Interacțiuni	-
Observații	La întreruperea bruscă a terapiei poate apare sindrom de sevraj.
Reacții adverse	La doze mari poate surveni somnolență, deficit de acid folic, greață.
Numele medicamentului	Acid folic (vitamina B9)
Clasificare	Vitamină din complexul B
Indicații	Terapia anemiilor megaloblastice prin deficit de acid folic, terapia convulsiilor

	acid folic-responsive, substituție în cazul terapiilor cu antagoniști ai acidului folic (de ex. anticonvulsivante)
Doza la nou-născut	2-20 mg în 2 prize (pentru terapia convulsiilor acid folic-responsive) 2,5 mg în 2 prize zilnice și maxim 4 mg/kgc/zi ca terapie de substituție uzuală
Administrare	Per os
Contraindicații	Nu se combină cu terapia specifică a toxoplasmozei (sulfadiazină, pirimetamină). Scade eficiența acestor medicamente.
Interacțiuni	Absorbția acidului folic este îngreunată de anticonvulsivante, antiacide și unele antibiotice. Dozele foarte mari scad eficiența Fenitoinii.
Observații	Acidul folic este instabil (la lumină, aer, apă). Se recomandă să fie păstrat în locuri uscate, reci și întunecate (frigider).
Reacții adverse	Sunt rare. La doze foarte mari pot apare tulburări digestive (greață, inapetență) și insomnie.

10.10. Anexa 10. Algoritm de conduită în convulsiile neonatale

CONVULSIILE NEONATALE

