

## Современные аспекты противосудорожной фармакотерапии у новорожденных

В.Ю. Перфильев, А.Г. Мирошниченко, В.А. Желев, Э.В. Девальд

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

## Modern aspects of anticonvulsant pharmacotherapy in newborns

V.Yu. Perfil'ev, A.G. Miroshnichenko, V.A. Zhelev, E.V. Devald

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Надлежащее лечение судорог у новорожденных важно для снижения частоты долгосрочных неврологических нарушений. Ни одно из используемых в настоящее время лекарственных средств для лечения судорог у новорожденных не имеет достаточной доказательной базы, чтобы можно было бы однозначно судить о его эффективности. Отсутствуют результаты крупных исследований, позволяющих принять решение о выборе противосудорожного препарата для стартовой терапии и альтернативы в случае неэффективности препарата выбора. В обзоре обобщены данные об эффективности противосудорожных препаратов различных фармакологических групп, рассмотрены их преимущества, недостатки и возможные механизмы вариабельности эффективности при применении у новорожденных. Проанализированы подходы к оценке длительности применения противосудорожных препаратов. Обсуждены проблемы и перспективы клинических исследований с целью повышения эффективности и безопасности противосудорожной терапии у новорожденных.

**Ключевые слова:** новорожденные, судороги, лечение, противосудорожная терапия.

**Для цитирования:** Перфильев В.Ю., Мирошниченко А.Г., Желев В.А., Девальд Э.В. Современные аспекты противосудорожной фармакотерапии у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(1): 14–20. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-14-20

Proper treatment of neonatal seizures is crucial for reducing long-term neurological disorders. None of the currently used drugs to treat neonatal seizures has sufficient evidentiary base to make an unambiguous conclusion about its effectiveness. There are no results of large-scale studies that allow choosing an anticonvulsant drug for starting therapy and an alternative to it, in case the drug of choice is ineffective. The review summarizes the data on the effectiveness of anticonvulsants of different pharmacologic classes and considers their benefits, drawbacks, and possible mechanisms of variability in effectiveness when used in newborns. The review also analyzes approaches to the duration of the anticonvulsant therapy and discusses the problems and prospects of clinical trials for increasing the effectiveness and safety of anticonvulsant therapy in newborns.

**Key words:** newborns, seizures, treatment, anticonvulsant therapy

**For citation:** Perfil'ev V.Yu., Miroshnichenko A.G., Zhelev V.A., Devald E.V. Modern aspects of anticonvulsant pharmacotherapy in newborns. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(1): 14–20 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-14-20

Распространенность судорог у недоношенных младенцев с экстремально низкой массой тела составляет 58 на 100 живорождений, у доношенных — 3,5 на 1000 живорождений [1, 2]. Смертность среди новорожденных с судорогами достигает 32%, причем у недоношенных младенцев она особенно высока. При этом существующие схемы лечения позволяют достичь контроля над судорогами только в 20–40% случаев [3]. Среди наиболее часто применяемых у новорожденных противосудорожных

средств можно выделить ГАМКергические средства, блокаторы натриевых каналов и леветирацетам (см. таблицу).

Фенобарбитал в течение нескольких десятилетий используется в качестве средства первой линии при неонатальных судорогах во всем мире [3]. Однако данные о его эффективности неоднозначны: в различных исследованиях она варьирует от 16,5 до 80% [4–6]. В исследовании, выполненном М.Д. Painter и соавт. [7], фенобарбитал в формате монотерапии позволил достичь контроля над судорожными приступами у новорожденных в 43–45% случаев. В данном исследовании доза препарата подбиралась таким образом, чтобы плазменная концентрация свободного лекарственного вещества составляла 22,5–25 мкг/мл. Ряд авторов предлагают внутривенное введение фенобарбитала в нагрузочной дозе 20 мг/кг в течение 20 мин, а затем продолжение введения в поддерживающей дозе 5 мг/кг/сут. Такой режим дозирования обеспечивает его плазменную концентрацию в диапазоне от 10 до 40 мкг/мл [8, 9]. При этом существуют опасения, что использование таких доз может сопровождаться нейротоксичностью фенобарбитала. Доказано, что поддержание

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Перфильев Вячеслав Юрьевич — к.м.н., доц. кафедры фармакологии, врач-клинический фармаколог клиник Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6958-6423 e-mail: p.vyu@mail.ru

Мирошниченко Александр Геннадьевич — д.м.н., проф. кафедры фармакологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4035-8341

Желев Виктор Александрович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2133-665X

Девальд Эдуард Владимирович — асс. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9500-5776.

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

его концентрации в плазме детенышей крыс в диапазоне от 25 до 35 мкг/мл в течение 12 ч вызывает апоптотическую нейродегенерацию [10]. Неясно, может ли фенobarбитал аналогичным образом влиять на развитие нервной системы человека [11]. Кроме того, к побочным эффектам фенobarбитала относятся гипотензия, угнетение дыхания, развитие нарушений ритма сердца, гиперкинезия, нистагм, аллергические реакции [12].

**Мидазолам и другие бензодиазепины.** Мидазолам, диазепам и лоразепам используются для седации и контроля над судорогами в отделениях интенсивной терапии новорожденных [13]. Мидазолам — один из наиболее широко используемых препаратов среди производных бензодиазепа, при этом в крупном ретроспективном исследовании мидазолам оказался эффективен лишь у 12,7% новорожденных, получавших его в качестве препарата второй линии [11]. Отдельные исследования показывают более высокую эффективность мидазолама у новорожденных с судорогами, рефрактерными к фенobarбиталу или фенитоину. M.P. Van Den Broek и соавт. [14] выявили, что мидазолам эффективен у 23% доношенных новорожденных с сохраняющимися судорогами по данным электроэнцефалографии на фоне применения фенobarбитала. Мидазолам вводился в нагрузочной дозе 0,05 мг/кг за 10 мин, а затем в поддерживающей дозе 0,15 мг/кг/ч, при этом контроль над судорогами удалось достичь только у пациентов, которые получали его в дозе 0,6 мг/кг/ч. J.C. Conde и соавт. [15] использовали более высокую нагрузочную дозу у новорожденных с рефрактерными к фенobarбиталу или фенитоину судорогами — 0,15 мг/кг с последующей непрерывной инфузией 1 мкг/кг/мин с увеличением на 0,5–1 мкг/кг/мин каждые 2 мин до положительного ответа или максимального значения 18 мкг/кг/мин. Важно, что при сохранении эпилептического статуса через 15–30 мин мидазолам вводили повторно болюсно в дозе 0,10–0,15 мг/кг. Эффект считался достигнутым при сохранении не более двух приступов в час длительностью менее 30 с. В результате все младенцы ( $n=13$ ) в течение 2 ч положительно отреагировали на лечение.

Бензодиазепины могут подавлять дыхательный и сосудодвигательный центры. В первом случае это обуславливает опасность их применения в отделениях без возможности проведения искусственной вентиляции легких, во втором случае — риск развития гипотензии, приводящей к гипоперфузии ткани мозга, уже перенесшего гипоксико-ишемическое повреждение [13]. По экспериментальным данным, существует риск прямого нейротоксического действия бензодиазепинов: мидазолам и диазепам вызывают апоптотическую нейродегенерацию у новорожденных крыс [16]. Использование мидазолама для седации в отделении интенсивной терапии новорожденных не рекомендуется из-за риска увеличения продолжительности пребывания в стационаре, смертности и неблагоприятного краткосрочного неврологического исхода [17]. Мидазолам и, возможно, другие бензодиазепины следует применять только при рефрактерных неонатальных судорогах [11].

**Фенитоин, фосфенитоин.** Фенитоин занимает лидирующие позиции в качестве препарата выбора после фенobarбитала для лечения судорог у новорожденных. Противосудорожная эффективность фенитоина в популяции новорожденных не отличается от таковой у фенobarбитала и составляет 43–45%. При неэффективности стартового препарата его замена на альтернативный (фенobarбитал на фенитоин и наоборот) позволяет увеличить контроль над судорогами до 57–62% при введении фенитоина в дозе, обеспечивающей его концентрацию в плазме на уровне 2,5–3,0 мкг/мл [7]. Более высокая эффективность фенитоина может быть обеспечена внутривенным введением нагрузочной дозы 20 мг/кг в течение 30 мин с последующим использованием поддерживающей дозы 5 мг/кг/сут для достижения целевого уровня плазменной концентрации 10–20 мкг/мл [9].

Большие дозы фенитоина (50 мг/кг и более) в эксперименте вызывают апоптоз и нарушение синаптогенеза в развивающемся мозге. Кроме того, фенитоин способен оказывать проаритмогенное действие [18]. Проблемы использования фенитоина связаны с плохой энтеральной биодоступностью и нелинейной

Таблица. Основные противосудорожные средства, используемые в мировой практике у новорожденных  
Table. The main anticonvulsants used in the world practice in newborns

| Группа                      | МНН                                        | Ключевой механизм действия                                                                             |
|-----------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ГАМКергические средства     | Фенobarбитал                               | Связываясь с барбитуратным сайтом ГАМК-рецептора, вызывает гиперполяризацию нейрона                    |
|                             | Мидазолам, диазепам, лоразепам             | Связываясь с бензодиазепиновым сайтом ГАМК-рецептора, вызывает гиперполяризацию нейрона                |
| Блокаторы натриевых каналов | Фенитоин, фосфенитоин, лидокаин, топирамат | Блокирует вольтажзависимые натриевые каналы на пресинаптической мембране, уменьшая выделение глутамата |
| Леветирацетам               |                                            | Взаимодействует с белком SV2A, уменьшая экзоцитоз глутамата                                            |

Примечание. ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

фармакокинетикой [18]. Поэтому многие зарубежные специалисты отдают предпочтение фосфенитоину — эфиру фенитоина для внутривенного введения [3]. Фосфенитоин в России не зарегистрирован.

**Лидокаин.** В качестве противосудорожного препарата у новорожденных лидокаин применяется с 1970 г. Он может быть эффективным в 75–92% случаев при судорогах у новорожденных, рефрактерных к традиционному противосудорожному лечению. При рефрактерных судорогах некоторыми центрами успешно применяется непрерывная инфузия лидокаина [19]. Лидокаин и мидазолам показывают сопоставимую эффективность при применении в качестве средств второго ряда при неэффективности фенobarбитала, при этом лидокаин более эффективен у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией [20, 21].

Оптимальная концентрация лидокаина в плазме должна составлять 9 мг/л, ее увеличение повышает риск кардиотоксичности [9]. Концентрация лидокаина в крови имеет линейную зависимость от введенной дозы. В качестве противосудорожного препарата он вводится в нагрузочной дозе 2 мг/кг внутривенно в течение 10 мин, затем 5–7 мг/кг/ч в течение 4 ч, 2,5–3,5 мг/кг/ч в течение 6–12 ч, 1,25–1,75 мг/кг/ч в течение 12 ч [9]. Более длительное введение может привести к накоплению лидокаина и его активных метаболитов — глицинексилидида и моноэтилглицинексилидида, которые могут обуславливать рецидивирующую судорожную активность [22]. Лидокаин не следует назначать пациентам с врожденными пороками сердца. Поскольку и фенитоин, и лидокаин оказывают проаритмогенное действие, не рекомендуется одновременное их использование.

Топирамат более 30 лет используется в качестве противосудорожного препарата у взрослых и детей старше 2 лет, демонстрируя хорошие эффективность и безопасность [13]. Его назначают off-label по решению врачебной комиссии для лечения судорог при неэффективности фенobarбитала, а также тяжелобольным детям с риском неблагоприятных неврологических исходов [23]. Топирамат оказывает положительное лечебное воздействие при судорогах у новорожденных людей, обусловленных гипоксически-ишемическим поражением головного мозга, однако отсутствие парентеральной формы ограничивает его применение [24]. Топирамат купирует судороги у пациентов старше 2 мес в течение 24 ч при энтеральном введении в дозе 10 мг/кг/сут в течение 2 дней, а затем 5 мг/кг/сут [25]. У детей в возрасте 0–24 мес с рефрактерными приступами на фоне противосудорожной политерапии добавление топирамата приводит к снижению частоты приступов более чем на 80% [26]. Н.С. Glass и соавт. [27] наблюдали уменьшение или полное прекращение судорог, рефрактерных к фенobarбиталу, у 4 из 5 новорожденных после добавления топирамата в дозе 10 мг/кг/сут.

R. Riesgo и соавт. [28] сообщили об эффекте топирамата у 3 недоношенных новорожденных с судорогами, рефрактерными как минимум к трем традиционным противосудорожным препаратам: судороги были купированы после добавлении топирамата в дозе от 3,5 до 8 мг/кг/сут.

У новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией топирамат не проявляет нейропротективные свойства [29]. Он повышает риск развития энтероколита у недоношенных детей, может подавлять аппетит, вызывать седацию, метаболический ацидоз [13, 30].

Леветирацетам используется более 15 лет у взрослых и детей старшего возраста [12]. Это наиболее часто используемое средство второй и третьей линии для лечения рефрактерных судорожных приступов у новорожденных детей, хотя данные о его эффективности, профиле безопасности и особенностях фармакокинетики в данной популяции ограничены [31]. Его также назначают off-label по решению врачебной комиссии. Период полувыведения и объем распределения леветирацетама у новорожденных выше, а общий клиренс — ниже, чем у детей старшего возраста и взрослых [32]. Целевые плазменные концентрации леветирацетама у новорожденных достоверно не установлены и варьируют в диапазоне от 5 до 65 мг/л [33]. Диапазоны нагрузочных и поддерживающих доз также вариабельны и находятся в пределах от 10 до 60 мг/кг однократно и от 10 до 25 мг/кг каждые 8–12 ч соответственно [34].

Исследования свидетельствуют о противосудорожной эффективности леветирацетама у новорожденных в 57–100% случаев [6, 35]. Однако результаты современного многоцентрового рандомизированного слепого контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности леветирацетама по сравнению с фенobarбиталом в качестве терапии первой линии при неонатальных судорогах любой этиологии (фаза IIb) показали эффективность леветирацетама не более чем у 28,3% новорожденных, а фенobarбитал оказался даже более эффективным, чем леветирацетам [36].

Леветирацетам имеет благоприятный профиль безопасности. С.М. Sharpe и соавт. [32] сообщили, что у некоторых пациентов на фоне лечения возможно умеренное снижение количества тромбоцитов, уровень которых в крови нормализуется к 7-м суткам терапии. Кроме того, возможны развитие умеренной лейкопении, снижение уровня гемоглобина.

**Проблемы противосудорожной фармакотерапии у новорожденных.** Большинство неонатологов и детских неврологов предпочитают использовать фенobarбитал в качестве препарата выбора для лечения симптоматических неонатальных судорог как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных, в качестве средства второго ряда — фенитоин/фосфенитоин, леветирацетам или бензодиазепины [3, 5].

В случае неэффективности фенobarбитала неонатологи чаще отдают предпочтение увеличению его дозы, в то время как детские неврологи обычно предпочитают использовать другие противосудорожные препараты, такие как фенитоин, леветирацетам, бензодиазепины, топирамат и лидокаин [5]. При этом топирамат, лидокаин назначаются менее 5% пациентов [2].

Ранее считалось, что стандартные схемы лечения позволяют купировать клинические проявления неонатальных судорог в 70–90% случаев [37]. Использование видео-электроэнцефалографического мониторинга позволило установить, что полный контроль над неонатальными судорогами достигается только в 20–40% случаев. У 64% новорожденных судороги не удается купировать с помощью стартового препарата. Чаще всего это симптоматические судороги на фоне гипоксически-ишемических поражений мозга, ишемического инсульта и внутричерепных кровоизлияний [2]. Такие пациенты нуждаются в своевременной коррекции противосудорожной терапии.

Существует мнение, что одновременный прием нескольких препаратов не повышает их противосудорожную эффективность и специализированные центры предпочитают вместо этого заменить один антиконвульсант другим [38]. При существовании некоторого клинического консенсуса относительно стартовой терапии имеется значительная вариабельность в стратегии выбора альтернативного противосудорожного препарата в последующем. M.L. Harris и соавт. [38] предложили протокол лекарственной терапии у новорожденных с симптоматическими судорогами, который включает в качестве препарата первой линии фенobarбитал, второй линии — леветирацетам, третьей линии — мидазолам. Использование данного протокола позволило снизить риск перехода судорог в эпилептический статус с 46 до 36% и сократить продолжительность пребывания выживших пациентов в стационаре на 9,7 дня. Однако небольшой объем выборки (19 новорожденных) ограничивает возможность экстраполяции результатов на популяцию и требует проведения дополнительных исследований.

Надлежащее лечение неонатальных судорог с помощью эффективной стартовой терапии первой линии чрезвычайно важно для снижения долгосрочных неврологических нарушений [6]. Сами судороги могут оказывать негативное влияние на целостность мозга [39]. На животных моделях показано, что судороги самостоятельно могут обуславливать обострение гипоксически-ишемического повреждения, однако неясно, возможно ли эти данные экстраполировать на новорожденных [40, 41].

В настоящее время не существует консенсуса относительно длительности лечения судорог у новорожденных после достижения над ними контроля. Считалось, что судороги у новорожденных необходимо лечить продолжительно, пациенты получали лекар-

ственные препараты до 1 года, с течением времени сроки лечения постепенно уменьшались, и в настоящее время варьируют от нескольких дней до 3–4 мес после полного прекращения судорог. Рекомендуется пролонгировать применение противосудорожных препаратов не более чем на несколько дней в случае, если неврологический статус ребенка остается без изменений и приступы судорог не повторяются. Но при сохранении угнетенного сознания длительность терапии также нужно увеличивать до 1 мес, иногда до 3 мес [42]. Отсутствует корреляция между риском развития эпилепсии у детей с неонатальными судорогами в последующие 2–3 года и длительностью применения противосудорожных препаратов в неонатальном периоде [43].

При острой церебральной патологии рекомендуется отмена противосудорожных препаратов через 2 нед после достижения полного контроля над приступами, и, согласно некоторым протоколам, после разрешения судорог пациенты выписываются из лечебного учреждения без противосудорожных препаратов [44, 45]. Этот подход отражает понимание того, что данный тип судорог носит острый симптоматический характер, и длительное лечение противосудорожными препаратами не предотвращает риск развития эпилепсии в будущем или не позволяет улучшить неврологический исход.

С позиции уточнения фармакологических мишеней и тактики фармакотерапии перспективным видится уточнение взаимосвязи внутриклеточной концентрации ионов хлора и эффективности ГАМКергических противосудорожных препаратов. В начале неонатального развития концентрация ионов хлора в нейроне повышена, что приводит к их ГАМК-зависимому оттоку, как следствие, ГАМК-опосредованному возбуждению. Со временем концентрация хлорид-иона в нейроне прогрессивно уменьшается, обуславливая смену эффекта гамма-аминомасляной кислоты на ингибирующий [46].

В незрелых нейронах наблюдается избыточная экспрессия  $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -котранспортера, который одновременно активно транспортирует внутрь нейрона один ион натрия, один ион калия и два иона хлора, и недостаточная экспрессия  $\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ -котранспортера, который одновременно активно транспортирует из клетки один ион калия и два иона хлора. Изначально считалось, что данный механизм играл ключевую роль в регуляции внутриклеточной концентрации хлорид-ионов и обуславливал их высокую концентрацию в незрелых нейронах. Взаимодействие гамма-аминомасляной кислоты со специфическим сайтом связывания рецептора ГАМК обуславливает открытие хлорного канала ГАМК-рецепторного комплекса и выходу иона хлора по градиенту концентрации, что приводит к деполяризующему действию и возбуждению [47]. Однако результаты недавних исследований демонстрируют, что отрицательно

заряженные вне- и внутриклеточные макромолекулы вытесняют ионы хлора и, таким образом, вносят не менее существенный вклад в регуляцию его внутриклеточной концентрации [48, 49]. Кроме того, внутриклеточная концентрация ионов хлора может существенно различаться в нейронах разных участков мозга. Эта изменчивость выше в более раннем возрасте. Таким образом, возможно, суммарный эффект гамма-аминомасляной кислоты и ее аллостерических модуляторов зависит не только от концентрации ионов хлора в одном нейроне, а от соотношения количества нейронов с повышенной и низкой внутриклеточной концентрацией хлора [50]. Важным подтверждением этого служит то, что у мышей низкая эффективность фенobarбитала в неокортексе коррелирует с высоким уровнем внутриклеточного хлора, в то время как таламические нейроны, которые имеют низкую концентрацию хлора на раннем этапе развития, хорошо отвечают на действие фенobarбитала [51]. Диазепам также не проявляет противосудорожную активность в эксперименте с использованием срезов неокортекса мышей 5–6 дней жизни, а в половине срезов, напротив, вызывает увеличение эпилептиформной активности. Поскольку в процессе развития нейронов внутриклеточная концентрация хлора снижается, к 15-му дню жизни мышей противосудорожная эффективность диазепама возрастает до 100% [50].

В связи с тем что нейротрансмиссия, опосредованная гамма-аминомасляной кислотой, в течение беременности и в ранний постнатальный период еще созревает, а в незрелом мозге активация рецепторов ГАМК является скорее возбуждающей, чем тормозящей, из-за внутриклеточного и внеклеточного

градиента хлоридов, необходимо пристально изучить особенности действия лекарственных средств, влияющих на ГАМКергический комплекс в сравнении с противосудорожными препаратами с другим механизмом действия, прежде всего у недоношенных новорожденных.

Существует ряд практических проблем, которые нужно решить для выполнения таких клинических исследований у новорожденных. Провести полноценное плацебо-контролируемое исследование противосудорожного средства в современных условиях невозможно. Большинство экспертов выступают за лечение всех электрографически зафиксированных судорог, основываясь на том, что в клинической практике возможно пропустить их клинические признаки, включая энцефалопатию [31]. Поэтому надлежащей конечной точкой таких исследований должно быть прекращение электрографических, а не только клинически выраженных судорог.

Определенные трудности вызывает оценка побочных эффектов лекарственной терапии на развитие и целостность центральной нервной системы. Весьма трудно дифференцировать обнаруженные в центральной нервной системе изменения, обусловленные побочными эффектами лекарственных средств, от тех, которые связаны с закономерным течением основного неврологического расстройства. Кроме того, важная проблема при планировании клинических испытаний состоит в определении относительно однородной популяции исследования. Разработка безопасной и эффективной стратегии лечения новорожденных с судорогами представляет важный приоритет для будущих исследований.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T., deVries L.S., du Plessis A.J., Neil J. et al. Volpe's neurology of the newborn e-book. Elsevier Health Sciences 2017; 1120. DOI: 10.1016/C2010-0-68825-0
2. Glass H.C., Shellhaas R.A., Wusthoff C.J., Chang T., Abend N.S., Chu C.J. et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2016; 174: 98–103. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.03.035
3. Ahmad K.A., Desai S.J., Bennett M.M., Ahmad S.F., Ng Y.T., Clark R.H. et al. Changing antiepileptic drug use for seizures in US neonatal intensive care units from 2005 to 2014. *J Perinatol* 2017; 37(3): 296–300. DOI: 10.1038/jp.2016.206
4. Geneva: World Health Organization. Guidelines on neonatal seizures. 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304092>
5. Hellström-Westas L., Boylan G., Ågren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatrica* 2015; 104(2): 123–129. DOI: 10.1111/apa.12812
6. Kanmaz S., Koroglu O.A., Terek D., Serin H.M., Simsek E., Cetin I.D., Kultursay N. Efficacy of levetiracetam as first line therapy for neonatal clinical seizures and neurodevelopmental outcome at 12 months of age. *Acta Neurologica Belgica* 2020; 121(6): 1495–1503. DOI: 10.1007/s13760-020-01366-7
7. Painter M.J., Scher M.S., Stein A.D., Armatti S., Wang Z., Gardiner J.C. et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *New Engl Med* 1999; 341(7): 485–489. DOI: 10.1056/NEJM199908123410704
8. Pauwels S., Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Childhood* 2016; 101(4): 377–381. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305309
9. DeRose D.U., Cairoli S., Dionisi M., Santisi A., Massenzi L., Goffredo B.M. et al. Therapeutic Drug Monitoring Is a Feasible Tool to Personalize Drug Administration in Neonates Using New Techniques: An Overview on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonatal Age. *Int J Mol Scie* 2020; 21(16): 5898. DOI: 10.3390/ijms21165898
10. Bittigau P., Siffringer M., Genz K., Reith E., Pospischil D., Govindarajulu S. et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002; 99(23): 15089–15094. DOI: 10.1073/pnas.222550499
11. El-Dib M., Soul J.S. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(5): 321–327. DOI: 10.1016/j.siny.2017.07.008
12. Loiacono G., Masci M., Zaccara G., Verrotti A. The treatment of neonatal seizures: focus on Levetiracetam

- J Maternal-Fetal Neonatal Med 2016; 29(1): 69–74. DOI: 10.3109/14767058.2014.986651
13. Ahrens S., Ream M.A., Slaughter L.A. Status epilepticus in the neonate: updates in treatment strategies. *Curr Treat Opt Neurol* 2019; 21(2): 8. DOI: 10.1007/s11940–019–0546–5
14. Van Den Broek M.P., Van Straaten H.L., Huitema A.D., Egberts T., Toet M.C., De Vries L.S. et al. Anticonvulsant effectiveness and hemodynamic safety of midazolam in full-term infants treated with hypothermia. *Neonatology* 2015; 107(2): 150–156. DOI: 10.1159/000368180
15. Conde J.C., Borges A.H., Martinez E.D., Campo C.G., Soler R.P. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology* 2005; 64(5): 876–879. DOI: 10.1212/01.WNL.0000152891.58694.71
16. Torolira D., Suchomelova L., Wasterlain C.G., Niquet J. Phenobarbital and midazolam increase neonatal seizure-associated neuronal injury. *Ann Neurol* 2017; 82(1): 115–120. DOI: 10.1002/ana.24967
17. Ng E., Taddio A., Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1(1): CD002052. DOI: 10.1002/14651858.CD002052.pub3
18. Forcelli P.A., Kim J., Kondratyev A., Gale K. Pattern of antiepileptic drug-induced cell death in limbic regions of the neonatal rat brain. *Epilepsia* 2011; 52(12): e207–e211. DOI: 10.1111/j.1528–1167.2011.03297.x
19. Rademaker C.M., Vries L.S. Pharmacology review: lidocaine for neonatal seizure management. *NeoReviews* 2008; 9(12): e585–e589. DOI: 10.1542/neo.9–12–e585
20. Boylan G.B., Rennie J.M., Chorley G., Pressler R.M., Fox G.F., Farrer K. et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology* 2004; 62(3): 486–488. DOI: 10.1212/01.wnl.0000106944.59990.e6
21. Shany E., Benzaquen 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. DOI: 10.1177/0883073807299858
22. Knollmann B.C., Roden D.M. *Antiarrhythmic Drugs*. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill, New York, 2017; 1440. DOI: 10.1021/jm058286b
23. Silverstein F.S., Ferriero D.M. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2008; 39(2): 77–79. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.04.008
24. Chen G., Chen Y., Xie Y., Huang R., Chen T., Shi P. et al. Topiramate for hypoxic ischemic encephalopathy: A systematic review protocol. *Medicine* 2020; 99(17): e18704. DOI: 10.1097 / MD.00000000000018704
25. Perry M.S., Holt P.J., Sladky J.T. Topiramate loading for refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2006; 47(6): 1070–1071. DOI: 10.1111/j.1528–1167.2006.00564.x
26. Puri V., Ness S., Sattaluri S.J., Wang S., Todd M., Yuen E. et al. Long-term open-label study of adjunctive topiramate in infants with refractory partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2011; 26(10): 1271–1283. DOI: 10.1177/0883073811406982
27. Glass H.C., Poulin C., Shevell M.I. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44(6): 439–442. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.006
28. Riesgo R., Winckler M.I., Ohlweiler L., Ranzan J., Becker M., Salvador S. et al. Treatment of refractory neonatal seizures with topiramate. *Neuropediatrics* 2012; 43(06): 353–356. DOI: 10.1055/s-0032–1327771
29. Filippi L., Fiorini P., Catarzi S., Berti E., Padrini L., Landucci E. et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): a feasibility study. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2018; 31(8): 973–980. DOI: 10.1080/14767058.2017.1304536
30. Courchia B., Kurtom W., Pensirikul A., Del-Moral T., Buch M. Topiramate for seizures in preterm infants and the development of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2018; 142(1): e20173971. DOI: 10.1542/peds.2017–3971
31. Glass H.C., Kan J., Bonifacio S.L., Ferriero D.M. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol* 2012; 46(2): 111–115. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.006
32. Sharpe C.M., Capparelli E.V., Mower A., Farrell M.J., Soldin S.J., Haas R.H. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012; 72(1): 43–49. DOI: 10.1038/pr.2012.51
33. Mian P., Flint R.B., Tibboel D.N., Anker J., Allegaert K., Koch B.C. Therapeutic drug monitoring in neonates: what makes them unique? *Curr Pharmaceut Design* 2017; 23(38): 5790–5800. DOI: 10.2174/1381612823666170926143820
34. Khan O., Cipriani C., Wright C., Crisp E., Kirmani B. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol* 2013; 49(5): 340–343. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.008
35. Han J.Y., Moon C.J., Youn Y.A., Sung I.K., Lee I.G. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatr* 2018; 18(1): 131. DOI: 10.1186/s12887–018–1103–1
36. Sharpe C., Reiner G.E., Davis S.L., Nespeca M., Gold J.J., Rasmussen M. et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20193182. DOI: 10.1542/peds.2019–3182
37. Mizrahi E.M., Watanabe K. Symptomatic neonatal seizures. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Montrouge, John Libbey Eurotext, 2005; 17–38. DOI: 10.1007/978–1–84628–644–5\_8
38. Harris M.L., Malloy K.M., Lawson S.N., Rose R.S., Buss W.F., Mietzsch U. Standardized treatment of neonatal status epilepticus improves outcome. *J Child Neurol* 2016; 31(14): 1546–1554. DOI: 10.1177/0883073816664670
39. Miller S.P., Weiss J., Barnwell A., Ferriero D.M., Latal-Hajnal B., Ferrer-Rogers A. et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002; 58(4): 542–548. DOI: 10.1212/wnl.58.4.542
40. Wirrell E.C., Armstrong E.A., Osman L.D., Yager J.Y. Prolonged seizures exacerbate perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 2001; 50(4): 445. DOI: 10.1203/00006450–200110000–00005
41. Sirsi D., Nangia S., La Mothe J., Kosofsky B.E., Solomon G.E. Successful management of refractory neonatal seizures with midazolam. *J Child Neurol* 2008; 23(6): 706–709. DOI: 10.1177/0883073807313041
42. Volpe J.J. *Neurology of the newborn* E-book. Elsevier Health Sciences, 2008; 1094
43. Ronen G.M., Buckley D., Penney S., Streiner D.L. Long-term prognosis in children with neonatal. *Neurology* 2007; 69(19): 1816–1822. DOI: 10.1007/s00467–010–1755-z
44. Ивашина Е.Н., Шанько Г.Г., Шанько В.Ф. Неонатальные судороги у новорожденных. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа* 2012; 4(16): 132. [Ivashina E.N., Shan'ko G.G., Shan'ko V.F. Neonatal seizures in newborns. *Nevrologiya i nejrohirurgiya. Vostochnaya Evropa* 2012; 4(16): 132. (in Russ.)]
45. Guillet R., Kwon J.M. Prophylactic phenobarbital administration after resolution of neonatal seizures: survey of current practice. *Pediatrics* 2008; 122(4): 731–735. DOI: 10.1542/peds.2007–3278

46. Valeeva G., Valiullina F., Khazipov R. Excitatory actions of GABA in the intact neonatal rodent hippocampus in vitro. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2013; 7: 20. DOI: 10.3389/fncel.2013.00020
47. Ben-Ari Y., Holmes G.L. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet* 2006; 5(12): 1055–1063. DOI: 10.1016/S1474–4422(06)70626–3
48. Glykys J., Dzhalal V., Egawa K., Balena T., Saponjian Y., Kuchibhotla K. V. et al. Local impermeant anions establish the neuronal chloride concentration. *Science* 2014; 343(6171): 670–675. DOI: 10.1126/science.1245423
49. Delpire E., Staley K.J. Novel determinants of the neuronal Cl<sup>-</sup> concentration. *J Physiol* 2014; 592(19): 4099–4114. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.275529
50. Glykys J., Staley K.J. Diazepam effect during early neonatal development correlates with neuronal Cl<sup>-</sup>. *Ann Clin Translation Neurol* 2015; 2(12): 1055–1070. DOI: 10.1002/acn3.259
51. Glykys J., Dzhalal V.I., Kuchibhotla K.V., Feng G., Kuner T., Augustine G. et al. Differences in cortical versus subcortical GABAergic signaling: a candidate mechanism of electroclinical uncoupling of neonatal seizures. *Neuron* 2009; 63(5): 657–672. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.08.022

Поступила: 25.11.21

Received on: 2021.11.25

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.