

УДК 616-053.1

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.5

ПРОБЛЕМА OFF-LABEL НАЗНАЧЕНИЙ В ТЕРАПИИ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ

© Яковлева Е.Е., Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Сардарян И.С.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100,
Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2*Резюме*

Цель. В соответствии с инновационными подходами управления качеством в медицинских учреждениях осветить вопросы off-label назначений и провести фармакологический анализ наиболее широко применяющихся в неонатологии антиконвульсантов.

Методика. Сбор и анализ результатов современных научных исследований по данной проблеме.

Результаты. Анализируя данные, можно сделать вывод о том, что фенобарбитал остается стандартным препаратом первой линии для лечения неонатальных судорог. При отсутствии эффективности терапии первой линии препараты второй линии, включающие бензодиазепины, фенитоин, топирамат, леветирацетам, могут быть рекомендованы врачебным консилиумом с учетом тщательной оценки потенциальной эффективности и возможного риска развития нежелательных явлений в каждом конкретном клиническом случае.

Заключение. С учётом отсутствия регистрации применяемых лекарственных средств в данной возрастной группе вследствие отсутствия полноценной доказательной базы, основанной на результатах клинических исследований у новорожденных, проблема безопасности применения антиконвульсантов для детей в возрасте до года остаётся крайне актуальной. В связи с этим возникает необходимость в определении оптимального протокола для лечения судорог в данной популяции детей, базирующегося на исчерпывающих знаниях клиницистов об эффективности, безопасности, а также фармакодинамических и фармакокинетических особенностях применяемой фармакотерапии.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, off-label терапия, неонатальные судороги, антиконвульсанты, фенобарбитал, бензодиазепины

THE PROBLEM OF OFF-LABEL PRESCRIPTIONS IN THE TREATMENT OF NEONATAL SEIZURES

Iakovleva E.E., Tadtayeva Z.G., Galustyan A.N., Sardaryan I.S.

St. Petersburg Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 194100,
St. Petersburg, Litovskaya str., 2*Abstract*

Objective. In accordance with innovative approaches to quality management in medical institutions, to highlight the issues of off-label prescriptions and conduct a pharmacological analysis of the most widely used anticonvulsants in neonatology.

Methods. Collection and analysis of the results of modern scientific research on this problem.

Results. Analyzing the data, we can conclude that phenobarbital remains the standard first-line drug for the treatment of neonatal seizures. In the absence of the effectiveness of first-line therapy, second-line drugs, including benzodiazepines, phenytoin, topiramate, levetiracetam, can be recommended by a medical consultation, taking into account a careful assessment of the potential effectiveness and possible risk of adverse events in each specific clinical case.

Conclusions. Taking into account the lack of registration of the drugs used in this age group due to the lack of a full-fledged evidence base according to the results of clinical studies in newborns, the problem of the safety of the use of anticonvulsants for children under the age of one year remains extremely relevant. In this regard, there is a need to determine the optimal protocol for the treatment of seizures in this population of children, based on the comprehensive knowledge of clinicians about the effectiveness, safety, as well as the pharmacodynamic and pharmacokinetic features of the applied pharmacotherapy.

Keywords: medical care quality, off-label therapy, neonatal seizures, anticonvulsants, phenobarbital, benzodiazepines

Введение

Усовершенствование контроля качества медицинской помощи – это основополагающая задача в системе здравоохранения, решение которой позволит повысить эффективность оказываемых медицинских услуг при сохранении и укреплении основ безопасности пациентов.

Одним из важнейших критических моментов в отношении безопасности пациентов в клинической практике является непредсказуемость фармакологических эффектов и развитие нежелательных явлений на фоне назначения off-label терапии. Наиболее полное определение понятия off-label терапия (терапия «вне инструкции») сформулировано Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, 1997 г.) и до настоящего времени используется во всем мире. Согласно данному определению, off-label терапия – это применение лекарственных средств по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами и/или не упомянутым в инструкции по применению [7]. В законодательно-правовой базе Российской Федерации отсутствуют критерии назначения лекарственных препаратов «вне инструкции». При этом основными ориентирами для назначения off-label терапии в реальной врачебной практике являются: наличие у пациента тяжелого заболевания, угрожающего жизни или серьезно, на длительное время нарушающего качество жизни; отсутствие зарегистрированных средств лечения в рамках данной нозологической формы, а также основание предполагать (опираясь на достоверные научные литературные данные) лечебный или паллиативный эффект обсуждаемого препарата у данного конкретного пациента. Если обратиться к юридической стороне вопроса, то назначение off-label терапии возможно лишь в случае строгого соблюдения алгоритма, включающего обоснование необходимости назначения лекарственного средства «вне инструкции» в медицинской карте/истории болезни пациента; проведение консилиума/врачебной комиссии с оформлением протокола, подписываемого главным врачом/директором федеральной специализированной медицинской организации; подписание законным представителем пациента добровольного медицинского согласия, согласно утверждённой в медицинском учреждении форме (ФЗ от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 №502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации», приказ Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям»). Таким образом, понимая всю серьёзность принятия решения о назначении фармакотерапии off-label ключевые ответственные специалисты должны быть в полной мере осведомлены о возможных рисках и последствиях подобных назначений в каждой конкретной ситуации.

Основным направлением на пути повышения осведомлённости клиницистов в области безопасности фармакотерапии является освещение вопросов, связанных с фармакодинамическими и фармакокинетическими механизмами лекарственных средств с учётом особенностей их применения в рамках отдельных нозологических форм и в различных возрастных группах. Согласно данным Ассоциации организаций по клиническим исследованиям 2011 г., более 50% фармакологических препаратов назначается нерационально. Особенно актуальна сегодня проблема off-label назначений в педиатрической практике [14].

Состояние проблемы

Чрезвычайное значение вопрос о назначении фармакологических средств «вне инструкции» приобретает в детской неврологии, в частности, при лечении неонатальных судорог (НС), что обусловлено анатомо-физиологическими и конституционально-генетическими особенностями развития нервной системы новорожденного. Многие антиконвульсанты, применяемые у детей старшего возраста и взрослых, используются в лечении НС, что повышает риски неблагоприятных последствий для развивающегося мозга новорожденного. Такое широкое применение у новорожденных антиконвульсантов, предназначенных для применения в более старших возрастных группах, связано с отсутствием возможности полноценного выбора и с тем, что за последние 50 лет не было лицензировано ни одного нового препарата для терапии неонатальных судорог.

НС являются наиболее распространенным неврологическим синдромом новорожденных [4]. До 60% НС возникают в результате гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) – повреждения

головного мозга, обычно возникающей в результате перинатальной асфиксии [1, 22]. Гипоксия приводит к прогрессирующему снижению митохондриального аэробного метаболизма и последующей потере высокоэнергетических фосфатных соединений, а также способствует повреждению нейронов гиппокампа головного мозга на фоне НС [1, 27]. Кроме того, в сыворотке крови повышается уровень воспалительных цитокинов, в том числе, интерлейкина-8, повышающего восприимчивость незрелого мозга новорожденного к судорогам [20]. Большинство НС являются реакцией незрелого мозга новорожденного на различные метаболические, эндокринные и другие расстройства, которые требуют соответствующей коррекции терапии.

Согласно ключевым рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сформулированы следующие рекомендации по тактике терапии НС (табл.).

Таблица. Ключевые рекомендации ВОЗ по терапии НС*

| Рекомендации | Мощность | Уровень доказательности |
|--|--|----------------------------------|
| 1. Терапию необходимо назначать при клинически очевидных судорогах у новорожденных в случае, если их длительность составляет более 3 мин., или при наличии коротких серийных приступов. При возможности выполнения ЭЭГ-обследования необходимо проводить терапию всех электрографических приступов при отсутствии клинических эквивалентов | Высокая Высокая, в соответствии с ситуацией | Не определен Не определен |
| 2. До назначения АЭП у всех новорожденных с судорогами необходима диагностика и коррекция гипогликемии. Эмпирическое назначение глюкозы при отсутствии возможности диагностики гипогликемии. При наличии симптомов неонатального сепсиса или менингита необходимо исключение инфекции ЦНС, проведение люмбальной пункции и назначение рациональной антибиотикотерапии при подтверждении диагноза. Эмпирическая антибиотикотерапия при клинических симптомах сепсиса или менингита при отсутствии возможности проведения диагностики. Измерение уровня кальция в сыворотке крови у всех новорожденных с судорогами и его коррекция в случае выявления гипокальциемии. | Высокая Низкая, в соответствии с ситуацией; Высокая Низкая в соответствии с ситуацией; Высокая, в соответствии с ситуацией | Не определен |
| 3. Препаратом первой линии в лечении НС является фенobarбитал | Высокая | Очень низкий |
| 4. У новорожденных с продолжающимися приступами, несмотря на назначение максимальной переносимой дозы фенobarбитала, препараты выбора-бензодиазепины, фенитоин или лидокаин (при назначении фенитоина или лидокаина необходим кардиомониторинг). | Низкая | Очень низкий |

Примечание: *Адаптировано по Гузевой В.И. и соавт., 2017

Таким образом, лечение НС рекомендуется начинать с препарата первой линии – фенobarбитала (строгая рекомендация). Препараты второй линии – бензодиазепины, фенитоин, леветирацетам или лидокаин могут быть назначены при неэффективности терапии препаратом первой линии. Обзорно-аналитическое исследование Booth D. и соавт. показало, что в настоящее время нет убедительных данных, доказывающих большую эффективность в лечении НС других препаратов, чем традиционные антиконвульсанты [8]. В случаях НС, продолжающихся свыше 7 дней на фоне проводимого лечения и патологической активности на электроэнцефалограмме, судороги считаются эпилептическими, для их купирования рекомендуется индивидуальный подбор антиконвульсантов [10, 11, 16]. Далее приведены основные фармакологические характеристики наиболее часто применяемых в неонатологии противосудорожных средств.

Характеристика препаратов

Фенобарбитал – один из старейших антиконвульсантов, барбитурат длительного действия, является стандартным препаратом первой линии для лечения неонатальных судорог [4]. Фармакологическое действие фенобарбитала усиливает тормозное действие гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ограничивает глутаматергическую нейротрансмиссию [13]. При этом увеличивается продолжительность открытия каналов хлора, связанных с ГАМК_A-рецептором. В результате больше ионов хлора поступают через мембрану нейрона в клетку, развивается гиперполяризация мембраны, приводящая к снижению возбудимости нейронов в эпилептогенном очаге. На сегодняшний день фенобарбитал является единственным препаратом, рекомендованным ВОЗ в лечении НС припадков различной этиологии, который, согласно данным различных исследований, способен контролировать припадки у 43-70% детей [18]. Имеются сообщения о том, что фенобарбитал недостаточно эффективен у новорожденных с полифокальными клоническими и тоническими судорогами [6]. Референтный диапазон концентрации фенобарбитала в крови составляет 10-40 мг/л [4]. Титрование дозы фенобарбитала до 40-60 мг/л необходимо при резистентных приступах. С целью создания эффективной терапевтической концентрации в крови оправдано назначение нагрузочной дозы препарата с дальнейшим переходом на поддерживающую. Обычная нагрузочная доза фенобарбитала составляет 20 мг/кг, вводится внутривенно, и при необходимости может быть введена повторно. T_{1/2} фенобарбитала у новорожденных достаточно велик и составляет 60-180 час, в среднем 110 час. Начальная поддерживающая доза составляет 3-5 мг/кг/сут, которую можно вводить перорально или внутривенно. Существует мнение, что резистентные припадки следует лечить антиконвульсантом второй линии вместо дальнейшего увеличения концентрации фенобарбитала [18]. Фенобарбитал обладает адекватным профилем безопасности для применения у новорожденных с асфиксией. В исследовании Hall R. и соавт. показано, что внутривенное введение 40 мг/кг фенобарбитала в течение 1 ч не оказывало отрицательного влияния на частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, артериальное давление или показатели газов крови [21]. Однако возможны побочные явления в виде раздражительности, седативного действия, гипотензии, угнетение дыхания или гепатотоксичности. В экспериментальных исследованиях выявлено влияние фенобарбитала на процессы апоптоза нейронов и, соответственно, неблагоприятное воздействие на развивающийся мозг; имеют место сообщения об увеличении числа внутрижелудочковых геморрагий у новорожденных на фоне применения данного препарата [6]. В настоящее время фенобарбитал остается стандартной фармакотерапией первой линии при НС, возникающих в результате ГИЭ, несмотря на его эффективность не более, чем в 70% случаев.

Бензодиазепины относятся к группе транквилизаторов и являются агонистами ГАМК_A-рецепторов, фармакологический эффект которых приводит к повышению сродства рецепторов к ГАМК и усилению тока ионов хлора через нейрональные мембраны, уменьшению деполяризации нейронов и, соответственно, усилению тормозных процессов в центральной нервной системе. Для препаратов данной фармакологической группы характерны противосудорожный, анксиолитический, снотворный, седативный и миорелаксирующий эффекты. Диазепам, лоразепам, клоназепам, мидазолам и клоназепам используются для лечения неонатальных припадков. Мидазолам часто используется у новорожденных с седативной целью при выполнении медицинских манипуляций в рамках терапии неотложных состояний. В отношении фармакокинетических свойств следует отметить, что бензодиазепины обладают быстрым началом и короткой продолжительностью действия. У здоровых новорожденных период полувыведения обычно в 3,3 раза больше, а клиренс в 3,7 раза меньше, чем у взрослых [1]. Большинство бензодиазепинов имеют высокую степень связывания с белками, метаболизируются окислением ферментами цитохрома P450 (фаза I), конъюгируются с глюкуронидом (фаза II) и почти полностью выводятся с мочой. С учётом окисления препаратов данного класса ферментами цитохрома P450 необходимо помнить о том, что функция этого цитохрома повышена в течение всего первого года жизни [9]. Бензодиазепины, как правило, используют в острых ситуациях и обычно прекращают прием до выписки пациента из больницы. Они относительно безопасны при надлежащем контроле и обычно используются в рефрактерных случаях для лечения судорог первой линии. Диазепам вводят внутривенно в дозе 0,1-0,5 мг/кг или ректально в дозе 0,5 мг/кг. Внутривенное введение диазепама должно быть медленным, чтобы не создать концентрации, угнетающей дыхание. В большинстве случаев противосудорожный эффект возникает сразу же после окончания вливания («на конце иглы») и продолжается около 2 ч. Следует помнить, что диазепам медленно элиминируется из организма новорожденных, период его полувыведения составляет 31±2,2 ч. Поэтому к повторным введениям препарата следует относиться с осторожностью [6]. Лоразепам также допустимо назначать в остром периоде в дозе 0,05-0,1 мг внутривенно с повторной дозой 0,05 мг через 10 мин. Поскольку бензодиазепины обычно используются при острых состояниях, важно учитывать влияние этиологического фактора на фармакокинетику новорожденного. Угнетение дыхания и гипотония появляются у ограниченного

числа детей, получающих внутривенные инъекции при быстром болюсном введении. Гипотензия чаще встречается при непрерывной инфузии. Данные нежелательные явления могут в значительной степени нарушать адаптацию новорожденного. Болезненность и тромбофлебит могут возникать после инъекции мидазолама. Имеются сообщения о развитии у недоношенных детей миоклонуса при лечении мидазоламом. Применение бензодиазепинов в неонатальном периоде может оказывать негативное влияние на развитие мозга [15, 24]. Основными аргументами в направлении ограничения применения бензодиазепинов у новорожденных являются более низкая их эффективность, по сравнению с фенobarбиталом, а также менее продолжительный противосудорожный эффект, максимально развивающийся в дозе, близкой к той, которая приводит к нарушениям дыхания [6].

Леветирацетам эффективен в виде монотерапии и дополнительной терапии для лечения пациентов в возрасте до 4 лет [1]. Несмотря на ограниченные данные об эффективности препарата у детей в возрасте до 1 года, леветирацетам применяется «вне инструкции» у новорождённых. Механизм действия леветирацетама полностью не изучен. Под воздействием препарата происходит его связывание с везикулярным гликопротеином SV2A в сером веществе головного мозга и нарушение высвобождения глутамата [2]. Согласно литературным данным, леветирацетам имеет благоприятный фармакокинетический профиль: биодоступность достигает 95%, препарат не связывается с белками плазмы крови, быстро (в течение 24-48 ч.) достигает стабильной концентрации и не метаболизируется системой цитохрома P450 [25]. Выведение лекарственного средства осуществляется почками, причем 66% выводится в неизменном виде с мочой, в связи с чем необходима коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек ввиду возможности снижения общего клиренса в организме [1]. В настоящее время нет опубликованных данных о фармакокинетике леветирацетама у новорожденных с НС, обусловленных гипоксически-ишемическим поражением головного мозга. При НС другой этиологии клиренс, период полувыведения и объем распределения леветирацетама были увеличены у новорожденных по сравнению с более старшими детьми [26]. По данным ретроспективных исследований леветирацетам эффективен в качестве препарата второй линии для лечения приступов, рефрактерных к фенobarбиталу. Отмечается, что регресс судорог отмечен после приема леветирацетама в остром периоде заболевания. Леветирацетам может быть менее эффективен при НС после тяжелой ГИ, по сравнению с приступами другой этиологии. В настоящее время проводятся рандомизированные контролируемые исследования для оценки эффективности леветирацетама в качестве препарата первой линии при НС [28]. В отношении безопасности в экспериментальных исследованиях не выявлено влияния леветирацетама на апоптоз. Имеются отдельные сообщения об умеренном снижении количества тромбоцитов после лечения леветирацетамом [26]. Другими побочными эффектами в педиатрической популяции являются сонливость и изменения в поведении, особенно раздражительность [28]. Таким образом, учитывая благоприятный фармакокинетический профиль препарата, эффективность и безопасность, леветирацетам является претендентом на препарат второй линии при рефрактерных к фенobarбиталу приступах, однако его применение в настоящее время ограничено в связи с отсутствием контролируемых клинических исследований, оценивающих его эффективность и фармакокинетику у новорожденных с ГИЭ.

Топирамат уже более десяти лет применяется у детей и взрослых в качестве монотерапии и дополнительной терапии в сочетании с другими антиконвульсантами. Несмотря на то, что препарат одобрен для применения у детей в возрасте от 2 до 16 лет, его используют off-label в неонатальном периоде. Это сульфаматзамещенный моносахарид, обладающий множественными механизмами действия: он усиливает ГАМК-эргическую активность, ингибирует активацию каинат-опосредованную активность глутаматных AMPA-рецепторов и блокирует вольтаж-зависимые натриевые каналы, уменьшает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. Топирамат имеет линейную фармакокинетику, т.е. увеличение концентрации препарата в крови прямо пропорционально увеличению дозы. Связь с белками плазмы крови незначительная (13-17%). Примерно 70% препарата выводится в неизменном виде с мочой. Фармакокинетические данные топирамата у детей с ГИЭ изучены мало. В исследовании, включавшем 13 доношенных новорожденных, подвергшихся гипотермии по поводу тяжелой ГИЭ, выявлено снижение абсорбции и элиминации топирамата по сравнению с детьми без гипотермии [17]. В отношении эффективности применения топирамата у детей получены различные данные. В исследовании Glass H. и соавт. наблюдалось снижение или отсутствие клинических и/или электрографических приступов после лечения топираматом [19]. Однако рандомизированное контролируемое исследование топирамата у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет с рефрактерными частичными приступами не показало значительного снижения частоты приступов [23]. В отношении безопасности получены следующие данные: у новорожденных с асфиксией, перенесших гипотермию, применение топирамата в дозе 5 мг/кг не вызывало каких-либо побочных эффектов. В дозировке 10 мг/кг у детей с ГИЭ отмечена раздражительность, проблемы с кормлением при

минимальной потере веса и метаболический ацидоз, что связывают с ингибированием карбоангидразы и снижением уровня бикарбоната [19].

Анализируя приведённые выше данные, можно сделать вывод о том, что фенобарбитал остается стандартным препаратом первой линии для лечения НС. При отсутствии эффективности терапии первой линии препараты второй линии, включающие бензодиазепины, фенитоин, топирамат, леветирацетам, могут быть рекомендованы врачебным консилиумом с учетом тщательной оценки потенциальной эффективности и возможного риска развития нежелательных явлений в каждом конкретном клиническом случае.

Заключение

На протяжении длительного периода времени медицинское научное сообщество пытается решить проблему несанкционированного использования препаратов для лечения судорог у новорожденных детей. С учётом отсутствия регистрации применяемых лекарственных средств в данной возрастной группе вследствие отсутствия полноценной доказательной базы, основанной на результатах клинических исследований у новорожденных, проблема безопасности применения антиконвульсантов для детей в возрасте до года остаётся крайне актуальной. С другой стороны, оставить пациента без терапии также не представляется возможным, так как судорожные состояния сами по себе представляют опасность и препятствуют нормальному развитию головного мозга. Таким образом, возникает необходимость в определении оптимального протокола для лечения судорог в данной популяции детей, базирующегося на исчерпывающих знаниях клиницистов об эффективности, безопасности, а также фармакодинамических и фармакокинетических особенностях применяемой фармакотерапии. Перечисленные проблемные моменты, равно как и мало изученные до сих пор механизмы лекарственного взаимодействия препаратов, могут и должны быть уточнены посредством проведения рандомизированных контролируемых клинических исследований, однако, к настоящему моменту количество инициированных испытаний у новорожденных детей крайне мало, что связано в значительной степени с этическими аспектами их проведения. Сегодня основным способом улучшения качества оказания медицинской помощи новорожденным с судорожными состояниями остаётся повышение осведомлённости клиницистов о фармакологических аспектах применения антиконвульсантов в данной возрастной группе и стремление к рациональному использованию лекарственных средств. Согласно определению ВОЗ, рациональная фармакотерапия подразумевает применение лекарственных средств в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, в течение адекватного периода времени с минимально возможными материальными затратами [3]. Основными показателями, характеризующими рациональность применения лекарственных средств, являются: среднее количество препаратов, назначаемых в медицинской организации, процент использования конкретной категории лекарств, уровень осведомлённости о препарате, доступность клинических рекомендаций и др. [3, 5]. Представленные критерии являются доказанными эффективными мерами, направленными на повышение безопасности, оптимизации фармакотерапии и повышение качества медицинской помощи.

Литература (references)

1. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия Клиническое руководство. Пер. с англ. Москва: Бином. – 2018. – 281 с. [Broun T., Holms G. *Jepilepsija Kliničeskoe rukovodstvo*. Epilepsy Clinical Guideline. Moscow: Binom. – 2018. – 281p. (In Russian)]
2. Бурдаков А.Н., Макаров И.В., Фесенко Ю.А., Бурдакова Е.В. Психофармакотерапия в детской психиатрии Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2020. – 303 с. [Burdakov A.N., Makarov I.V., Fesenko Ju.A., Burdakova E.V. *Psihofarmakoterapija v detskoj psihiatrii Rukovodstvo dlja vrachej*. Psychopharmacotherapy in child psychiatry is a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media. – 2020. – 303 p. (In Russian)]
3. Всемирная организация здравоохранения. Шестидесят вторая сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. Рациональное использование лекарственных средств (резолюция WHA60/16). Женева. – 2009. – 6 с. World Health Organization. Sixty-second session of the World Health Assembly. Rational use of medicines (Resolution WHA60 / 16). Geneva. – 2009. – 6 p.
4. Гузева В.И., Иванов Д.И., Александрович Ю.С. и др. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста. Санкт-Петербург: ООО «Спецлит». – 2017. – 215 с. [Guzeva V.I., Ivanov D.I.,

- Aleksandrovich Ju.S. i dr. *Neotložhnaja nevrologija novorožhdennyh i detej rannego vozrasta*. Emergency neurology of newborns and young children. St.-Peterburg: ООО «Speplit». – 2017. – 215 p. (In Russian)]
5. Карабекова Б.А. Рациональное использование лекарственных средств в педиатрии. Вестник науки и образования. – 2019. – Т.8-3, №62. – С. 30-33. [Karabekova B.A. *Vestnik nauki i obrazovanija*. Bulletin of Science and Education. – 2019. – V.8-3, N62. – P. 30-33. (In Russian)]
 6. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорождённых. Сотис. – 1993. – 374 с. [Markova I.V., Shabalov N.P. *Klinicheskaja farmakologija novorožhdjonyh*. Clinical pharmacology of newborns. Sotis. – 1993. – 374 p. (In Russian)]
 7. Мустафина-Бредихина Д.М. Применение лекарственных препаратов off-label: международный опыт и перспективы в России. Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – Т.1, №7. – С. 77-79. [Mustafina-Bredihina D.M. *Neonatologija: Novosti. Mnenija. Obuchenie*. Neonatology: News. Opinions. Training. – 2015. – V.1, N7. – P. 77-79. (In Russian)]
 8. Понятишин А.Е. и др. Судороги новорожденных. Установленные, спорные и нерешенные вопросы. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2010. – Т.17, №4. – С. 7-15. [Ponjatinshin A.E. i dr. *Uchenye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova*. Scientific notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. – 2010. – V.17, N.4. – P. 7-15. (In Russian)]
 9. Скоромец А.А., Амелин А.В. Неврология. Фармакотерапия без ошибок. – Москва: ООО «Е-ното». – 2019. – 207 с. [Skoromec A.A., Amelin A.V. *Nevrologija. Farmakoterapija bez oshibok*. Neurology. Pharmacotherapy without errors. Moscow: ООО «E-noto». – 2019. – 207 p. (In Russian)]
 10. Agarwal R.K., Cross H., Elia M. et al. // Guidelines on neonatal seizures. Geneva. World Health Organization. – 2011.
 11. Al. Zwaini I. Neonatal Seizures // In: Petelin Gadze Z., editor. *Epilepsy in Children – clinical and social aspects*. Rijeka (Croatia): InTech Europe: 2011. P. 27–46
 12. Bassan H. et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management // *Pediatric Neurology*. – 2008. – V. 38, N6. – P. 415-421.
 13. Bialer M., White H.S. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2010. – V.9, N.1. – P. 68-82.
 14. Conroy S. Association between licence status and medication errors // *Archives of Disease Childhood*. – 2011. – V.96, N3. – P. 305-306.
 15. Duerden E.G. et al. Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants // *Annals of Neurology*. – 2016. – V.79, N4. – P.548-559.
 16. Fenichel G.M. *Clinical pediatric neurology. A signs and symptoms approach* // 7th ed. Saunders: Elsevier Inc. – 2013.
 17. Filippi L. Topiramate concentrations in neonates treated with prolonged whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy // *Epilepsia*. – 2009. – V.50, N11. – P. 2355-2361.
 18. Gilman J.T. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures // *Pediatrics*. – 1989. – V.83, N5. – P. 674-678.
 19. Glass H.C., Poulin C., Shevell M.I. Topiramate for the treatment of neonatal seizures // *Pediatric Neurology*. – 2011. – V.44, N6. – P. 439-442.
 20. Glass H.C. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study // *The Journal of Pediatrics*. – 2016. – V.174. – P. 98-103.
 21. Hall R.T., Hall F.K., Daily D.K. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up // *The Journal of Pediatrics*. – 1998. – V. 132, N2. – P. 345-348.
 22. Miller S.P. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia // *Neurology*. – 2002. – V. 58, N4. – P. 542-548.
 23. Novotny E. Randomized trial of adjunctive topiramate therapy in infants with refractory partial seizures // *Neurology*. – 2010. – V.74, N9. – P. 714-720.
 24. Ozcan B., Rhythmic myoclonic jerking induced by midazolam in a preterm infant // *Pediatric Neurology*. – 2015. – V.52, N6. – P. e9.
 25. Patsalos P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2000. – V.85, N2. – P. 77-85.
 26. Sharpe C.M. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life // *The Journal of Pediatric research*. – 2012. – V. 72, N1. – P. 43-49.
 27. Yager J.Y. Prolonged neonatal seizures exacerbate hypoxic-ischemic brain damage: correlation with cerebral energy metabolism and excitatory amino acid release // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2002. – V.24, N5. – P. 367-381.
 28. Yau M.L., Fung E.L., Ng P.C. Response of levetiracetam in neonatal seizures // *World Journal of Clinical Pediatrics*. – 2015. – V.4, N3, – P. 45-49.

Информация об авторах

Яковлева Екатерина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, заведующий отделением клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: eeiakovleva@mail.ru

Тадтаева Зара Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, врач невролог ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tadtaeva2003@mail.ru

Галустян Анна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.galustean@gmail.com

Сардарян Иван Суренович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ivan.sardaryan@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.