

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ИВЖИЦ МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ КАК  
ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ  
ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ  
НОВОРОЖДЕННЫХ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук  
Бондарева Ирина Борисовна

**Москва – 2023**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СУДОРОГ У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1 Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника и диагностика неонатальных судорог.....	17
1.2 Противосудорожная терапия у новорожденных.....	26
1.3 Фармакокинетика, эффективность и безопасность леветирацетама при применении в терапии неонатальных судорог.....	32
1.4 Роль терапевтического лекарственного мониторинга в терапии леветирацетамом .....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	53
2.1. Определение леветирацетама и вальпроевой кислоты в крови .....	53
2.2 Фармакокинетическое исследование .....	53
2.3 Популяционное моделирование и оценка фармакокинетических параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных .....	54
2.4 Статистический анализ.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	58
3.1 Характеристики исследуемой популяции недоношенных новорожденных, получавших терапию леветирацетамом.....	58
3.2 Оценка индивидуальных фармакокинетических параметров леветирацетама у недоношенных новорожденных .....	61
3.3 Популяционное моделирование фармакокинетики леветирацетама в популяции недоношенных новорожденных.....	65
3.4 Анализ влияния ковариат на фармакокинетику леветирацетама в популяции недоношенных новорожденных .....	68

3.5 Анализ фармакокинетики вальпроевой кислоты по данным ТЛМ в популяции недоношенных новорожденных .....	75
3.6 Использование данных ТЛМ вальпроевой кислоты для выявления потенциальных фармакокинетических лекарственных взаимодействий в популяции новорожденных .....	82
3.7 Нежелательные реакции при получении терапии вальпроевой кислотой в популяции недоношенных новорожденных .....	88
3.8 Клинические примеры: использование ТЛМ для оптимизации противосудорожной терапии леветирацетамом .....	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	97
ВЫВОДЫ .....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	115

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Неонатальные судороги (НС) – одно из наиболее частых неврологических нарушений, развивающееся в первые дни жизни новорожденных. Клиническая картина НС характеризуется патологическими, стереотипными и пароксизмальными расстройствами вследствие дисфункции центральной нервной системы (ЦНС), возникающими чаще всего в первый месяц жизни у доношенных детей и до 44 недель постконцептуального возраста у недоношенных детей [68]. Этиология возникновения НС разнообразна и несколько отличается у доношенных и недоношенных новорожденных [126]. Основными причинами НС у доношенных детей считаются гипоксически-ишемическая энцефалопатия, инсульт, пороки развития головного мозга и метаболические нарушения, у недоношенных новорожденных – внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция и инфекции [87, 98, 126, 138, 185]. В большинстве случаев судороги являются симптоматическими.

Точная оценка показателей заболеваемости НС затруднена и во многом зависит от исследуемой популяции и критериев постановки диагноза. По литературным данным распространенность НС составляет порядка 0,1–1,5%, частота возникновения НС варьирует от 1,5 до 3,5 случаев на 1000 для доношенных новорожденных и от 10 до 130 случаев на 1000 для недоношенных новорожденных [28, 150]. Распространенность НС растет с уменьшением гестационного возраста и с уменьшением массы тела при рождении [136, 178]. По данным исследования Rادیار S. и соавт. [126] среди различных диапазонов возраста распространенность достигала максимума для гестационного возраста  $\leq 24$  недели и составляла 120 случаев на 1000, что поддерживает вывод о более высоком риске НС у недоношенных новорожденных из-за повышенной судорожной готовности в связи с незрелостью структур мозга. Смертность среди недоношенных новорожденных с НС значительно выше (33–41%), чем у детей данной группы без НС (в диапазоне 5–20%) [41, 106], хотя количественные оценки этого показателя в разных

исследованиях значительно различаются. Это, возможно, связано с малыми размерами выборки немногочисленных исследований, включающих недоношенных новорожденных. В недавнем исследовании Radiyar S. и соавт. общая смертность, ассоциированная с НС, составила 4% и варьировала от 3,3% в группе детей с гестационным возрастом  $\geq 37$  недель до 39,4% в группе детей с гестационным возрастом  $\leq 24$  недель [126].

Проблема выбора противосудорожной терапии НС является чрезвычайно актуальной, так как в настоящее время отсутствуют единые подходы к диагностике и лечению НС, а уровень инвалидизации остается высоким [7]. Наиболее часто используемым препаратом первой линии при терапии НС является фенобарбитал, однако эффективность его применения остается неопределенной, а профиль безопасности характеризуется высоким риском развития нежелательных явлений [33, 61, 70, 92, 138, 156, 195]. При отсутствии или недостаточной эффективности фенобарбитала лечение проводится препаратами второй линии, к которым, в том числе, относятся производные вальпроевой кислоты [169] и леветирацетам [129]. Вместе с тем применение препаратов вальпроевой кислоты в терапии НС становится все более ограниченным из-за развития токсических эффектов [30]. Леветирацетам, напротив, находит все более частое применение, в том числе в первой линии терапии НС, в связи с хорошей эффективностью и благоприятным профилем безопасности, наблюдаемыми в популяции взрослых пациентов и детей старшего возраста, получающих противосудорожную терапию.

Результаты оценки эффективности и безопасности противосудорожных препаратов у новорожденных немногочисленны, имеют ряд методологических проблем в связи со сложностью проведения клинических исследований в данной популяции и отсутствием общепринятых подходов к оценке эффективности противосудорожной терапии у новорожденных. Особенности развития организма в пренатальном и раннем постнатальном периоде обуславливают отличия фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) характеристик лекарственных препаратов в популяции новорожденных от соответствующих параметров у взрослых и детей старшего возраста. Для новорожденных характерны

значительная межиндивидуальная вариабельность фармакокинетики, быстрые и выраженные изменения индивидуальных фармакокинетических параметров в первые дни и месяцы жизни в связи с созреванием органов и функций растущего организма [24, 56, 117]. Вышеперечисленные аспекты требуют индивидуального подбора и, при необходимости, гибкой корректировки дозирования лекарственного препарата.

По данным Sorpini R. и соавт. [44] в настоящее время до 65% лекарственных средств, назначаемых новорожденным и детям грудного возраста, применяются вне зарегистрированных показаний (off-label) или совсем не одобрены к применению, так как их внедрение в клиническую практику в этой популяции пациентов происходило без традиционной программы клинической разработки и проведения соответствующих фаз клинических испытаний. Фармакотерапия в данной возрастной группе по-прежнему основана на индивидуальном клиническом опыте врачей-педиатров и неонатологов, а также на результатах ФК исследований. Проведение клинических исследований с участием новорожденных в рамках доказательной медицины сопряжено с рядом сложностей. Наряду с этическими можно отметить следующие: быстрые и высоко вариабельные физиологические изменения в организме новорожденных затрудняют стандартизацию схем дозирования лекарственного препарата и их корректировки, а ограниченные данные о патофизиологии, а также отсутствие надежных фармакодинамических показателей для отдельных нозологий у новорожденных затрудняют выбор подходящих конечных точек и биомаркеров для оценки эффективности в исследовании.

В условиях отсутствия стандартных рекомендаций по дозированию, возрастает роль терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) как способа повышения эффективности и безопасности проводимой противосудорожной терапии. Полученные в ходе ТЛМ индивидуальные данные у недоношенных и глубоко недоношенных детей могут быть обобщены и использованы для фармакокинетического моделирования с целью получения популяционных моделей для персонализации терапии будущим пациентам.

Поскольку информация о фармакокинетике противосудорожных препаратов у новорожденных крайне ограничена, а получение ее осложнено этическими и физиологическими факторами, с учетом значительной межиндивидуальной ФК variability и выраженной зависимости от возраста, большое значение имеют результаты анализа ФК данных, собранных в популяции недоношенных новорожденных в реальной клинической практике.

В настоящей работе подходы к анализу, интерпретации данных ТЛМ и их использованию для оптимизации дозирования у недоношенных новорожденных представлены на примере противосудорожной терапии леветирацетамом и вальпроевой кислотой. Возможность использования данных терапевтического лекарственного мониторинга для выявления потенциальных фармакокинетических лекарственных взаимодействий при получении противосудорожной терапии представлены на примере терапии вальпроевой кислотой.

### **Степень разработанности темы исследования**

До настоящего времени не выработаны единые подходы и отсутствуют рекомендации на основе доказательной медицины по выбору препарата и оптимального режима дозирования для лечения НС у недоношенных новорожденных. Последние десятилетия интерес к изучению этой популяции пациентов неуклонно возрастает, в том числе из-за увеличения доли выживших маловесных недоношенных новорожденных, но поиски доказательной базы для оптимального противосудорожного препарата продолжаются. В связи с методологическими, организационными и этическими трудностями проведения рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности у недоношенных новорожденных, возрастает роль фармакокинетических исследований. Эти исследования дают возможность лучше понять соотношение доза – концентрация и особенности фармакокинетики в этой особой подгруппе пациентов, которая обычно не включается в клинические исследования, на основе которых разрабатываются стандартные режимы дозирования. Однако в опубликованных к настоящему времени международных

работах, посвященных фармакокинетике леветирацитама у новорожденных, результаты варьируются из-за различий в схеме измерений концентрации, организации исследования, используемых фармакокинетических моделей, а также возрастных характеристиках пациентов (гестационный и постнатальный возраст).

Исследования фармакокинетического профиля лекарственных средств с противосудорожной активностью в популяции недоношенных новорожденных малочисленны, доказательная база эффективности и безопасности терапии препаратами данной группы крайне ограничена. Вместе с тем известно, что особенности анатомических, физиологических и биохимических процессов в пренатальном и раннем постнатальном периоде могут оказывать значимое влияние на фармакокинетические характеристики препаратов и определять эффективность проводимого лечения. Значительная межиндивидуальная и интраиндивидуальная фармакокинетическая вариабельность, характерная для этой популяции, делает ее особой с точки зрения фармакокинетики и индивидуализации дозирования [132].

В последнее десятилетие леветирацетам все чаще используется в схемах лечения НС из-за благоприятного профиля безопасности, хорошей эффективности у детей и взрослых, наличия лекарственных форм для внутривенного и перорального введения. Среди препаратов выбора для терапии НС после первой линии можно отметить производные вальпроевой кислоты, хотя их применение в неонатологии становится все более ограниченным в связи с потенциальными токсическими эффектами.

Работ, посвященных изучению фармакокинетики, вопросам ТЛМ и индивидуализации корректировки дозы леветирацетама у недоношенных новорожденных, немного, и обобщаемость их результатов ограничена в связи с особенностями дизайна исследований. В основном данные исследования носили ретроспективный характер, включали узкую и относительно однородную подгруппу пациентов, имели небольшой размер выборки по сравнению со значительной межиндивидуальной вариабельностью изучаемых фармакокинетических параметров. Результаты анализа взаимосвязи концентраций

препаратов в крови и ФК взаимовлияний лекарственных препаратов при назначении в популяции новорожденных также немногочисленны.

Актуальность проблемы, ее недостаточная научная разработанность, предопределили выбор темы диссертационного исследования. Данные ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных российской популяции были проанализированы и интерпретированы впервые.

### **Цель исследования**

Оценка индивидуальных и популяционных фармакокинетических параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты на основе ФК моделирования и данных ТЛМ у недоношенных новорожденных с НС.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать концентрации противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота и леветирацетам), измеренных в ходе ТЛМ в реальной клинической практике у недоношенных новорожденных.

2. Оценить фармакокинетические параметры леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных с использованием Байесовского подхода на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга.

3. Проанализировать на основе популяционного моделирования зависимости фармакокинетических параметров леветирацетама у недоношенных новорожденных от основных характеристик (ковариат) пациента: возраста (гестационного, постнатального, постконцептуального), массы тела и почечной функции.

4. Проанализировать возможность использования данных терапевтического лекарственного мониторинга у недоношенных новорожденных для выявления потенциальных фармакокинетических лекарственных

взаимодействий при получении противосудорожной терапии на фоне лечения антибактериальными препаратами.

5. Разработать подход к проведению процедуры ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных пациентов.

### **Объект исследования**

Результаты ТЛМ, измерения концентрации противосудорожных препаратов в образцах крови недоношенных новорожденных, получавших леветирацетам и вальпроевую кислоту по причине НС, а также данные медицинской документации перинатального центра филиала ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ».

### **Научная новизна**

В работе впервые получены результаты популяционного ФК моделирования по данным ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты в российской популяции недоношенных новорожденных. В России опубликованы исследования, обобщающие опыт применения различных противосудорожных препаратов, в том числе леветирацетама и вальпроевой кислоты, у новорожденных, но фармакокинетические исследования леветирацетама и вальпроевой кислоты у новорожденных и недоношенных новорожденных отсутствуют. Информация о фармакокинетике леветирацетама у недоношенных, а тем более у глубоко недоношенных новорожденных (гестационный возраст менее 28 недель), не часто встречается и в международных работах. Впервые оцененные в российской популяции и обобщенные в данной работе фармакокинетические результаты терапевтического лекарственного мониторинга леветирацетама 45 недоношенных новорожденных с НС, из которых у 30 (67%) пациентов гестационный возраст не превышал 28 недель, имеют большое научное значение. В работе также впервые представлены результаты изучения фармакокинетики вальпроевой кислоты в российской популяции у 41 недоношенного новорожденного с НС, среди них 20 (48,8%) пациентов – с гестационным возрастом не более 28 недель. Данные включенных в исследование недоношенных новорожденных позволили оценить

основные тенденции изменений ФК параметров в этой особой популяции, что может помочь в интерпретации результатов ТЛМ у таких пациентов.

В работе впервые продемонстрированы ограниченные возможности индивидуализации терапии леветирацетамом у недоношенных новорожденных в российской популяции на основе регрессионных соотношений и ковариат пациента – возраст, масса тела, почечная функция. Регрессионный анализ влияния ковариат пациента на оцененные индивидуальные значения ФК параметров леветирацетама позволил обосновать необходимость индивидуализации дозирования терапии НС леветирацетамом на основе данных ТЛМ.

Популяционный ФК анализ продемонстрировал успешное использование крайне ограниченных измерений ТЛМ для оценки индивидуальных значений ФК параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных, и позволил впервые определить оптимальные и наиболее информативные временные интервалы взятия проб крови в ходе процедуры ТЛМ в этой популяции пациентов.

Впервые было показано, что измерения концентрации противосудорожного препарата, полученные в ходе ТЛМ у недоношенных новорожденных, могут использоваться для выявления средней в популяции и индивидуальной у пациента амплитуды изменений концентрации и ФК параметров у пациента при потенциальных фармакокинетических лекарственных взаимодействиях (на примере лечения вальпроевой кислотой при получении антибактериальной терапии меропенемом).

## Теоретическая и практическая значимость работы

В работе оценены индивидуальные ФК параметры леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных с НС на основе данных ТЛМ. Также на основе полученных данных были рассчитаны популяционные фармакокинетические модели, которые могут в дальнейшем использоваться в качестве априорного распределения для Байесовского подхода к индивидуализации по данным ТЛМ противосудорожной терапии леветирацетамом и вальпроевой кислотой новым пациентам из этой особой популяции. Выявленные особенности фармакокинетики леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных могут помочь в интерпретации результатов ТЛМ и персонализации режимов дозирования недоношенным и глубоко недоношенным новорожденным в клинической практике.

В работе продемонстрировано, что регрессионные соотношения на основе ковариат недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных с НС могут описать лишь небольшую часть общей ФК variability, что не позволяет подобрать оптимальный режим дозирования большинству пациентов этой популяции, также показаны преимущества применения ТЛМ для персонализации противосудорожной терапии. Возможность использования данных ТЛМ у недоношенных новорожденных для анализа потенциальных ФК лекарственных взаимодействий при получении противосудорожной терапии на фоне лечения антибактериальными препаратами была продемонстрирована на основе ретроспективного анализа данных ТЛМ вальпроевой кислоты, проводимого в рамках рутинной клинической практики в период 2015–2016 гг.

Представленный ФК анализ применения леветирацетама и вальпроевой кислоты в реальной клинической практике помогает понять соотношение доза – концентрация, основные особенности и тенденции фармакокинетики этих противосудорожных препаратов у недоношенных новорожденных с НС. Полученные в исследовании результаты легли в основу разработанных

рекомендаций по проведению процедуры ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных.

### **Внедрение результатов исследования**

Выявленные в ходе работы особенности фармакокинетики леветирацетама у недоношенных новорожденных помогают при интерпретации измерений концентрации в ходе ТЛМ, корректировке режимов дозирования и принятии клинических решений в перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ» (справка о внедрении от 21.09.2021). Методы идентификации значений ФК параметров леветирацетама (на основе линейной однокамерной модели), а также рассчитанная в работе популяционная ФК модель используются для персонализации режимов дозирования недоношенным новорожденным с НС в клинической практике.

### **Методология и методы исследования**

Измерения концентрации противосудорожных препаратов проводились методом ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектированием для количественного определения леветирацетама и вальпроевой кислоты в сыворотке крови недоношенных новорожденных с НС в рамках реальной клинической практики. Параметры традиционной линейной однокамерной модели фармакокинетического поведения леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных были оценены с помощью программы NPAG из программного обеспечения USC\*PACK (Pmetrics). Этот пакет программ для индивидуализации фармакотерапии разработан в лаборатории Прикладной фармакокинетики и биоинформатики Университета Южной Калифорнии, США ([www.lapk.org](http://www.lapk.org)). Анализ данных ТЛМ проводился на основе Байесовского фармакокинетического моделирования [86] и анализа данных историй болезни.

Статистический анализ полученных данных выполнен в соответствии с основными принципами статистического анализа в медицинских и биологических исследованиях [11].

Для проведения исследования было получено одобрение Этического комитета ФГАОУ ВО «РУДН» от 18.06.2020.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Анализ концентраций противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота и леветирацетам) в крови, измеренных в ходе ТЛМ в реальной клинической практике у недоношенных новорожденных с НС, а также оцененных ФК параметров продемонстрировал необходимость персонализации режимов дозирования этих препаратов в этой особой популяции пациентов на основе популяционного ФК моделирования и данных ТЛМ.

2. По данным ТЛМ леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных с НС рассчитаны популяционные ФК модели, которые могут использоваться в качестве априорной информации для оценки индивидуальных ФК параметров на основе Байесовского подхода по крайне ограниченному числу измеренных концентрации препарата (даже по одному) у пациента и последующего расчета оптимального режима дозирования, повышающего вероятность достижения заданной терапевтической цели.

3. Анализ зависимостей ФК параметров леветирацетама у недоношенных новорожденных с НС от возраста (гестационного, постнатального, постконцептуального), массы тела, почечной функции и других потенциальных ковариат продемонстрировал, что такие регрессионные соотношения в отсутствие измерений концентрации препарата у пациента в большинстве случаев не позволяют корректно прогнозировать индивидуальные значения ФК параметров, а значит, и создаваемые концентрации препарата в крови при получении назначаемого режима дозирования.

4. Анализ данных ТЛМ, собранных в популяции недоношенных новорожденных с НС в ходе терапии вальпроевой кислотой, продемонстрировал возможность их использования для выявления потенциальных ФК лекарственных взаимодействий, например, при получении противосудорожной терапии на фоне

лечения антибактериальными препаратами, что важно в этой популяции пациентов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Полученные результаты согласуются с ранее проведенными подобными исследованиями; собранные данные и полученные с помощью ФК моделирования оценки ФК параметров статистически проанализированы. Измерения концентрации противосудорожных препаратов в сыворотке крови проводились с использованием современных методик на сертифицированном оборудовании.

Представление результатов и апробация работы проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» 16 ноября 2021 года. Основные положения диссертационной работы представлены на XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» в докладе «Современные клинико-фармакологические подходы к повышению эффективности противосудорожной терапии у глубоко недоношенных новорожденных» (Москва, 2019), на II Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Безопасность фармакотерапии: «Noli nocere!» в докладе «Особенности фармакокинетики и фармакодинамики противосудорожных препаратов у недоношенных новорожденных» (Казань, 2019), на Первом национальном Конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» в докладе «Особенности терапевтического лекарственного мониторинга в неонатологии на примере препаратов вальпроевой кислоты и леветирацетама» (Москва, 2020), на ежегодной конференции по популяционному моделированию в Европе (Population Approach Group Europe, PAGE) в презентации «Популяционная фармакокинетика леветирацетама у недоношенных новорожденных с судорогами на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга» (Стокгольм, июнь 2019), на VI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2021).

## **Связь исследования с проблемным планом**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научным направлением кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов темы НИР № 032101-0-000 «Изучение особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств». Руководитель: заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, д.м.н., профессор Зырянов С.К.

## **Публикации**

Положения и результаты работы опубликованы в 7 печатных работах: 4 работы – в журналах, входящих в Перечень РУДН/ВАК, и 3 опубликованных работ – в рецензируемых журналах, входящих в международную базу данных Scopus.

## **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в выполнении основного объема исследований, изложенных в диссертационной работе. Постановка задачи, фармакокинетический анализ и интерпретация данных ТЛМ выполнены при активном участии автора. Автор участвовал в подготовке публикаций по выполненной работе и в апробации полученных результатов исследования в виде научных докладов.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста (основной текст на 110 страницах), состоит из 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, включает 12 рисунков, 24 таблицы, 196 ссылок на литературные источники зарубежных и отечественных авторов.

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СУДОРОГ У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника и диагностика неонатальных судорог

Во всем мире признанной является проблема недоношенных и глубоко недоношенных детей.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет преждевременные роды как любые роды до 37 полных недель беременности или менее 259 дней с первого дня последней менструации женщины. Выделяют крайне преждевременные роды (ранее 28 недель); преждевременные роды (от 28 недель – ранее 32 недель); умеренные, или поздние преждевременные роды (от 32 недель – ранее 37 полных недель беременности) [75].

В соответствии с гестационным возрастом существует следующая классификация недоношенных новорожденных: крайне недоношенный (< 28 недель), сильно недоношенный (от 28 до 31 6/7 недель), умеренно недоношенный (от 32 до 33 6/7 недель), слегка недоношенный (от 34 до < 36 6/7 недель) [75]. Кроме того, существует классификация новорожденных по массе тела при рождении: низкая масса тела (НМТ) – 1500–2500 г, очень низкая масса тела (ОНМТ) – 1000–1500 г, экстремально низкая масса тела (ЭНМТ) – < 1000 г [46].

Критерии живорождения в Российской Федерации определены Приказом Минздравсоцразвития России N 1687н от 27 декабря 2011 г. «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи», основными пунктами которого являются: 1) срок беременности 22 недели и более; 2) масса тела ребенка при рождении 500 грамм и более (или менее 500 грамм при многоплодных родах); 3) длина тела ребенка при рождении 25 см и более (в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна).

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в Российской Федерации в 2019 году общее число рожденных детей составило 1450487, из них недоношенные новорожденных массой от 500 до 999 грамм – 5827;

массой от 1000 до 1499 грамм – 9542; массой от 1500 до 1999 грамм – 18775; 2000 до 2499 – 56015 [15]. Частота рождения в России детей с ЭНМТ составляет около 0,2%, с ОНМТ – около 0,8% [8].

Преждевременные роды являются наиболее частой причиной неонатальной смерти: около 3,1 миллиона младенцев ежегодно умирают в результате преждевременных родов, хотя во всем мире наблюдаются кардинальные различия в показателях выживаемости. В странах с высоким уровнем доходов около 50% недоношенных детей, рожденных на 24 неделе беременности, выживают в неонатальном периоде (первые 28 дней жизни), а у рожденных на 28 неделе беременности этот показатель увеличивается до 90% [139]. Неонатальными заболеваниями, ассоциированными с повышенной смертностью, являются ранний сепсис, персистирующая легочная гипертензия, легочное кровотечение, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и некротический энтероколит [154].

Неонатальные судороги (НС) являются важной неврологической проблемой в раннем неонатальном возрасте, особенно у недоношенных новорожденных. Клиническая картина НС характеризуется патологическими, стереотипными и пароксизмальными расстройствами вследствие дисфункции центральной нервной системы (ЦНС), возникающими чаще всего в первые 28 дней после рождения у доношенных детей или до 44 недель постконцептуального возраста у недоношенных детей [68].

Точная оценка показателей заболеваемости НС затруднена и во многом зависит от исследуемой популяции и критериев постановки диагноза. По литературным данным распространенность НС составляет порядка 0,1–1,5%, частота возникновения НС варьирует от 1,5 до 3,5 случаев на 1000 для доношенных новорожденных и от 10 до 130 случаев на 1000 для недоношенных новорожденных [28, 150, 151]. Распространенность НС растет с уменьшением гестационного возраста и с уменьшением массы тела при рождении [136, 178]. По данным исследования Padiyar S. и соавт. [126] среди различных диапазонов возраста распространенность достигала максимума для гестационного возраста  $\leq 24$  недели и составляла 120 случаев на 1000, что поддерживает вывод о более высоком риске

НС у недоношенных новорожденных из-за повышенной судорожной готовности в связи с незрелостью структур мозга. Смертность среди недоношенных новорожденных с НС значительно выше (33–41%), чем у детей данной группы без НС (5–20%) [41, 106], хотя количественные оценки этого показателя в разных исследованиях значительно различаются. Это, возможно, связано с малыми размерами выборки немногочисленных исследований, включающих недоношенных новорожденных. В недавнем исследовании Padiyar S. и соавт. общая смертность, ассоциированная с НС, составила 4% и варьировала от 3,3% в группе детей с гестационным возрастом  $\geq 37$  недель до 39,4% в группе детей с гестационным возрастом  $\leq 24$  недель [126].

Основными факторами риска развития судорог у недоношенных новорожденных считаются гестационный возраст (с увеличением на 9% встречаемости на каждую неделю снижения гестационного возраста у детей с низкой массой тела при рождении), низкая масса тела при рождении, мужской пол, заболевания/медицинские состояния (респираторные осложнения/респираторный дистресс, открытый артериальный проток, некротизирующий энтероколит), повреждения мозга (перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние, гипоксически-ишемическая энцефалопатия) и хирургическое вмешательство, а также врожденные метаболические нарушения [41, 87, 98, 138, 185]. Этиология возникновения НС разнообразна и несколько отличается у доношенных и недоношенных новорожденных [126]. Основными причинами НС у доношенных детей являются гипоксически-ишемическая энцефалопатия, инсульт, пороки развития головного мозга и метаболические нарушения, у недоношенных детей – внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция и инфекции [87, 98, 126, 138, 185].

В основе патофизиологии судорог лежат пароксизмальные изменения неврологической функции, вызванные чрезмерным синхронным воздействием деполяризации нейронов ЦНС. Независимо от основной патологии, проявляющейся в виде судорог, все судороги происходят из-за сдвига энергии клеток. Этот сдвиг может быть результатом нарушений в работе

аденозинтрифосфатной (АТФ)-зависимой натрий-калиевой помпы, дисбаланса тормозных и возбуждающих нейротрансмиттеров, а также сочетания чрезмерного синаптического высвобождения и уменьшения обратного захвата глутамата, что приводит к повышению его уровня в синапсах [1, 60].

Возникновение НС у недоношенных связано с особенностями строения и функции головного мозга плода между 24 и 40 неделями беременности. В данный период ткань мозга претерпевает быстрые изменения, которые делают развивающийся мозг уязвимым к повреждениям от гипоксии и ишемии, воспаления, свободных радикалов и токсических повреждений [65].

Незрелые нейроны имеют высокую экспрессию АМРА-рецепторов для возбуждающего нейротрансмиттера глутамата и относительно низкую экспрессию ингибирующих ГАМК-рецепторов, что приводит к преобладанию возбуждения над торможением. Еще одной особенностью незрелых нейронов является возбуждающая роль ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов вследствие повышенной экспрессии ко-транспортера NKCC1 по сравнению с ко-транспортерами KCC2, что приводит к высокой внутриклеточной концентрации ионов хлора (Cl<sup>-</sup>). Активация ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов и открытие Cl<sup>-</sup> каналов способствует пассивному оттоку хлорид-ионов из клетки, что приводит к парадоксальной деполяризации. ГАМК-ергическая передача сигналов становится в основном возбуждающей и управляется рецепторами NKCC1 в эмбриональном и раннем постнатальном периоде жизни [162, 165, 167]. Кроме того, экспрессия ГАМК-рецепторной субъединицы в незрелом мозге характеризуется более высокими уровнями  $\alpha 4$ -субъединицы, которая функционально связана со снижением чувствительности к бензодиазепинам [159].

На повышенную возбудимость также влияет повышенная экспрессия NR2B субъединицы NMDA-рецептора. Экспрессия гена NR2B высока уже при рождении, сохраняется в течение всего постнатального развития и снижается в зрелом возрасте. Экспрессия NR2A появляется примерно на 7-й день после родов и увеличивается в течение следующих 2–3 недель до уровня взрослых. NR2B

функционально способствует более медленному затуханию импульса, устранению магниевых блока и повышенной возбудимости [76, 96].

Высока роль AMPA-рецепторов, являющихся главными посредниками глутаматергической передачи в ЦНС. Во время раннего постнатального развития отмечается низкая экспрессия субъединицы GluR2 по сравнению с субъединицей GluR1. AMPA-рецепторы, лишенные GluR2, более подвержены проницаемости для ионов кальция, что обуславливает гиперовозбудимость нейрональной сети [78].

Диагноз НС, как особый синдром периода новорожденности, определяется комплексом факторов: гестационным возрастом, анамнестическими данными, особенностями внутриутробного развития, течением раннего неонатального периода и другими факторами [3, 5].

Любой новорожденный с судорожным синдромом нуждается в комплексном обследовании для уточнения этиологии судорог. Диагностика включает в себя следующие лабораторные исследования: общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, кислотно-щелочное состояние крови, электролиты, определение уровня билирубина, креатинина; также необходимо проведение экспресс-тестов на наследственные болезни обмена (на гипераминоацидурию, пробу Фелинга с треххлористым железом на фенилпировиноградную кислоту в моче, пробу на галактозу в моче) [2, 152].

Широко признанной методикой подтверждения НС является электроэнцефалография (ЭЭГ) – нейрофизиологический метод обследования, основанный на регистрации спонтанной электрической активности мозга, являющейся графическим отражением элементарных электрических процессов, протекающих в нейронах головного мозга [34].

Тонкий характер клинических припадков у новорожденных приводит как к гипер-, так и к гиподиагностике НС. Проблема «клинически молчащих» или «только электрографических» припадков (электrokлинической диссоциации) особенно распространена в этой возрастной группе [137, 146, 148].

Поскольку становится все более очевидным, что неонатальные припадки часто могут быть субклиническими или с неочевидными признаками (особенно

после введения противосудорожных средств), подтверждение НС и реакции на терапию противосудорожными препаратами предложено проводить с применением видео-ЭЭГ, что может снизить частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов диагностики припадков по сравнению с диагностикой только по клиническим наблюдениям. Wietstock et al. показали, что видео-ЭЭГ может помочь подтвердить или исключить судороги примерно у трети новорожденных с судорожноподобной активностью [190]. Вместе с тем, хотя непрерывная видео-ЭЭГ является золотым стандартом мониторинга неврологических функций у новорожденных, ее, к сожалению, трудно применять из-за необходимости наличия специалистов и специального оборудования для обеспечения непрерывного мониторинга и расшифровки полученных данных [177].

Из-за ресурсоемких требований к проведению видео-ЭЭГ широкую популярность в отделениях интенсивной терапии новорожденных во всем мире получила амплитудно-интегрированная ЭЭГ (аЭЭГ). Эта процедура имеет в своей основе ЭЭГ и подразумевает регистрацию биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга новорожденного с использованием малого количества отведений. К преимуществам этого метода можно отнести возможность получения диагностической информации в ходе длительной регистрации «у постели больного», неинвазивность метода, простоту в использовании. Результаты регистрации могут интерпретироваться неонатологом, прошедшим специальный тренинг, без привлечения клинического нейрофизиолога [4, 72, 128].

Нейровизуализация с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет выявлять пороки развития головного мозга, внутричерепные кровоизлияния и ишемические повреждения. В связи с высокой чувствительностью МРТ является более предпочтительной процедурой, чем компьютерная томография (КТ) или ультразвуковое обследование. Дополнительные исследования, такие как магнитно-резонансная ангиография и магнитно-резонансная венография, могут потребоваться при подозрении на инсульт, в то время как такие методы, как диффузионно-взвешенная МРТ, полезны

для выявления раннего гипоксического повреждения [180]. В последнее время возросла роль магнитно-резонансной спектроскопии в предоставлении дополнительной информации по сравнению с рутинной МРТ [149]. Для оценки долгосрочного прогноза может быть использована комплексная оценка данных МРТ, включая диффузионно-взвешенную МРТ и магнитно-резонансную спектроскопию [188].

При оценке НС в клинической практике преимущественно используется феноменологическая классификация, предложенная J. Volpe в 1973 г. [186], которая описывает следующие феномены, характерные для детей раннего возраста:

- фрагментарные приступы – наиболее частый вид приступов, сложный в диагностике, поскольку маскируется не под эпилептические феномены. Данные приступы чаще всего регистрируются в дебюте обширных интравентрикулярных геморрагий и в 85% случаев на ЭЭГ не удается обнаружить данную активность;
- клонические судороги – ритмичные сокращения конечностей и/или сокращение лицевой мускулатуры с частотой 1–4 в секунду;
- тонические судороги – проявляются напряжением конечностей либо одной из конечностей (генерализованные судороги), или адверсией головы и глаз (фокальные судороги);
- миоклонические судороги – серийные вздрагивания конечностей и туловища с вовлечением лицевой мускулатуры; требуют дифференцированного подхода с патологическими гиперкинезами. Наиболее частая причина возникновения данных судорог – церебральная мальформация, генетические синдромы и дефекты метаболизма;
- эпилептические спазмы – кратковременные (< 10 с) диффузные тонические напряжения конечностей [9].

Е. М. Mizrahi и Р. Kellaway (1987) предложили классификацию, основанную на электроклинических связях, так как широкое внедрение видео-ЭЭГ-мониторинга показало, что не все клинические феномены отражаются на ЭЭГ, а

ранее выявленные на ЭЭГ изменения как судороги, были субклиническими, не проявлявшими заметных клинических симптомов [119].

В 2017 г. Международной лигой по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy, ILAE) была предложена классификация НС, разработанная специально созданной комиссией ILAE [59]. Согласно данной классификации, выделяют девять типов НС:

1. Автоматизмы: более или менее скоординированная двигательная активность. Обычно возникает при нарушении когнитивных функций. Это часто напоминает произвольное движение и может заключаться в неадекватном продолжении предсудорожной двигательной активности. Особенности у новорожденных: обычно оральные и обычно в сочетании с другими признаками. Нормальное и ненормальное поведение у доношенных и недоношенных детей может имитировать судорожные автоматизмы.

2. Клонические: подергивания, симметричные или асимметричные, регулярно повторяющиеся и задействующие одни и те же группы мышц. Особенности у новорожденных: этот тип припадка хорошо распознается клинически.

3. Эпилептические спазмы: внезапное сгибание, разгибание или смешанное разгибание-сгибание преимущественно проксимальных мышц конечностей и мышц туловища. Обычно более длительно, чем миоклонусы, но не так длительны, как тонические судороги. Могут возникать стертые формы: гримасы, кивки головой или едва заметные движения глаз. Может возникать в кластерах. Особенности у новорожденных: возникают редко. Может быть трудно отличить от миоклонических судорог без электромиографии (ЭМГ).

4. Миоклонусы: внезапное, кратковременное (< 100 мс) непроизвольное однократное или многократное сокращение мышцы или групп мышц различно расположенных (аксиальные, проксимальные, дистальные). Особенности у новорожденных: клинически трудно отличить от неэпилептических миоклонусов.

5. Полиморфные припадки: этот термин используется ILAE для определения припадков, при которых постоянно сменяются разные типы

припадков, имеются разные изменения при ЭЭГ. Особенности у новорожденных: нет преобладающего типа судорог. Вместо этого судорожный припадок проявляется разнообразием клинических признаков. Несколько типов припадков следуют один за другим, часто с изменяющейся латерализацией во время или между припадками.

6. Тонические: устойчивое усиление мышечного тонуса, длящееся от нескольких секунд до нескольких минут. Особенности у новорожденных: обычно фокальные, односторонние или двусторонние, асимметричные. Генерализованная тоническая поза часто имеет не эпилептическое происхождение.

7. Автономные: отчетливое изменение функции вегетативной нервной системы, включающее сердечно-сосудистую, зрачковую, желудочно-кишечную, ототделительную, вазомоторную и терморегуляторную функции. Особенности у новорожденных: может включать дыхание (апноэ). Обычно наблюдается при других типах судорожных припадков. ЭЭГ подтверждение обязательно.

8. Абсансы: прекращение активности, замирание, обездвиженность. Особенности у новорожденных: может быть фокальным и / или сопровождаться апноэ, другими вегетативными проявлениями и двигательными припадками.

9. Неклассифицируемые судороги: из-за недостаточной информации или необычных клинических особенностей невозможно отнести ни к какой из категорий.

Предложенная классификация подчеркивает роль ЭЭГ в диагностике НС. Так, клинические события без корреляции с ЭЭГ не оцениваются как судороги, при этом ЭЭГ-подтвержденные НС делятся на судороги с клиническими проявлениями и без клинических проявлений [59]. Результаты недавно опубликованного систематического обзора М. L. Nunes и соавт. (2019) также демонстрируют наличие связи между паттернами ЭЭГ, специфическими клиническими проявлениями и этиологией НС, что может помочь в выборе соответствующего лечения [123].

У новорожденных редко встречается один вид эпилептических приступов, чаще встречается комбинации пароксизмов [14].

## 1.2 Противосудорожная терапия у новорожденных

Проблема выбора противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных является чрезвычайно актуальной, поскольку до настоящего времени не выработаны единые подходы к диагностике и лечению НС, а уровень инвалидизации остается высоким [7, 193]. Терапия НС сводится к коррекции метаболических, системных расстройств и контролю конвульсивной активности мозга, в том числе противосудорожными препаратами [13].

По данным Corpinì R. и соавт. в настоящее время до 65% лекарственных средств, назначаемых новорожденным и детям грудного возраста, применяются вне зарегистрированных показаний (off-label) или совсем не одобрены к применению, так как их внедрение в клиническую практику происходило без традиционной программы клинической разработки и проведения соответствующих фаз клинических испытаний. Фармакотерапия в данной возрастной группе по-прежнему основана на индивидуальном клиническом опыте врачей-педиатров. Проведение клинических исследований с участием новорожденных сопряжено с рядом сложностей: быстрые физиологические изменения в организме затрудняют подбор дозирования лекарственного препарата, ограниченные данные о патофизиологии отдельных нозологий у новорожденных затрудняют выбор подходящих конечных точек и биомаркеров, планирование и проведение клинических испытаний у педиатрических пациентов связано с множеством этических проблем [44].

Имеющиеся результаты немногочисленных клинических исследований эффективности и безопасности противосудорожных препаратов у новорожденных нужно интерпретировать с осторожностью из-за специфических методологических проблем, свойственных этим исследованиям. Прежде всего, достаточно трудно корректно определить основной показатель эффективности: полное разрешение судорог или снижение их частоты, в последнем случае – какой процент снижения может считаться клинически значимым у новорожденных. Неонатальные судороги могут иметь паттерн нарастания с последующим затуханием (crescendo-

decrecendo pattern) [64]. Поэтому очень важно, в какой линии применялся препарат исследования у пациентов при лечении судорог. Может быть ошибочно интерпретировано, что препарат, полученный во второй или третьей линии, обладает хорошей эффективностью, хотя на самом деле судороги могли разрешиться спонтанно. Также важным является диагностика судорог исходно до начала терапии и оценка эффективности лечения с помощью непрерывного ЭЭГ мониторинга. Кроме того, оцениваемая эффективность противосудорожного препарата должна ассоциироваться с улучшением отдаленного неврологического исхода и снижением риска эпилепсии в будущем [53].

До настоящего времени во всем мире фенобарбитал является наиболее часто используемым препаратом первой линии при терапии НС, несмотря на известные нежелательные явления и остающуюся неопределенность в оценке эффективности [70]. Крупномасштабные исследования показали, что у 75,7–98,0% новорожденных терапия судорог начинается с фенобарбитала [33, 64]. Тем не менее, контроль приступов при терапии фенобарбиталом достигается только у 40–50% новорожденных после нагрузочной дозы и у 70% после повторных доз [61, 92, 195]. Низкий ответ на такие широко применяемые противосудорожные препараты, как фенобарбитал и фенитоин у новорожденных, вероятно, обусловлен факторами развития, в том числе не полностью созревшей ГАМК-опосредованной нервной системой [138, 156].

Фенобарбитал используется в качестве противосудорожного средства с 1912 года. Механизм действия обусловлен связыванием с субъединицей рецептора ГАМК-А, увеличением времени открытия хлоридных каналов, что способствует избыточной поляризации клеточной мембраны постсинаптических нейронов, тем самым увеличивая порог потенциала действия и препятствуя передаче эпилептической активности [103]. Барбитураты также активируют рецептор ГАМК-А напрямую, что лежит в основе их седативных свойств [100].

Для новорожденных нагрузочная доза фенобарбитала составляет 20 мг/кг внутривенно, поддерживающая доза – от 3 до 4 мг/кг перорально. Пациенты с рефрактерными судорогами могут получать дополнительные дозы фенобарбитала

от 5 до 10 мг/ кг до тех пор, пока судороги не будут купированы [125]. Фенобарбитал метаболизируется в печени при участии комплекса цитохрома P450 CYP2C9 и с незначительным участием CYP2C19 и CYP2E1, приблизительно 20% введенной дозы выделяется в неизменном виде с мочой. У взрослых период полувыведения фенобарбитала составляет порядка 100 часов, у доношенных и недоношенных новорожденных – в среднем 103 и 141 час соответственно [125, 174]. У детей отмечается плохая переносимость фенобарбитала, наиболее частым побочным эффектом является угнетение ЦНС и дыхательного центра.

Данные о потенциальном токсическом действии фенобарбитала на ЦНС были получены в ряде доклинических и клинических исследований. В эксперименте на детенышах крыс (возраст 0–30 дней) фенобарбитал вызывал апоптоз нейрональных клеток в ткани головного мозга и развитие нейродегенеративных процессов [32]. Результаты ретроспективного исследования Maitre N. L. и соавт. свидетельствовали о негативном влиянии фенобарбитала на когнитивные и моторные функции детей, которые получали лечение препаратом в связи с НС (наблюдение за детьми проводили до возраста 24 месяцев) [109]. В проспективном исследовании Sulzbacher S. и соавт. анализ данных 5-летнего периода наблюдения за детьми, получившими фенобарбитал для терапии судорог в раннем возрасте, выявил негативное влияние препарата на развитие языковых и речевых навыков [171].

Обычно при отсутствии или недостаточной эффективности фенобарбитала противосудорожная терапия проводится препаратами второй и третьей линии, такими как фенитоин, бензодиазепины, лидокаин, карбамазепин, топирамат, вальпроевая кислота, леветирацетам. Однако последние годы леветирацетам применяется и в первой линии лечения НС [68].

Фенитоин снижает концентрацию натрия в нейронах, облегчает транспорт ионов натрия из клеток, уменьшает внутриклеточный транспорт кальция, стабилизирует нейрональные мембраны нервных клеток, синаптических связей. Данный механизм способствует ограничению процесса распространения нейронального возбуждения, что приводит к снижению судорожной активности.

Нагрузочная доза составляет 15–20 мг/кг, возможно дополнительное введение в дозе 10 мг/кг. Поддерживающая доза – 3–5 мг/кг/день, разделенные на 2–4 приема. Терапевтическая концентрация в сыворотке через 1 ч после введения нагрузочной дозы – 10–20 мкг/мл [71].

Бензодиазепины (мидазолам, лоразепам, клоназепам) действуют на постсинаптическую мембрану ГАМКА-рецепторов, что увеличивает проводимость этого тормозного канала [184]. Мидазолам: нагрузочная доза составляет 0,05 мг/кг внутривенно в течение 10 мин, поддерживающая доза – 0,15 мг/кг/ч в форме продленной инфузии, можно увеличивать по 0,05 мг/кг/ч до максимальной дозы 0,5 мг/кг/ч. Лоразепам: нагрузочная доза составляет 0,05–0,10 мг/кг внутривенно в течение 2–5 мин, возможно повторное введение до максимальной дозы 0,15 мг/кг. Клоназепам: нагрузочная доза составляет 0,01 мг/кг внутривенно, поддерживающая доза – 0,01 мг/кг 3–5 раз.

Лидокаин блокирует натриевые каналы, предотвращая деполяризацию глутаматергических рецепторов. Метаболизируется с участием цитохрома P450 на 2 метаболита, которые оказывают противосудорожное действие [52]. Выводится печенью и почками. Нагрузочная доза составляет 2 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 10 мин у недоношенных новорожденных.

Карбамазепин блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, вызывает ингибирование процесса возникновения разрядов нейронов, способствует стабилизации мембран нейронов, что приводит к снижению синаптического проведения импульсов. Препятствует повторному образованию натрийзависимых потенциалов действия в структуре деполяризованных нейронов. Уменьшает высвобождение глутамата [163]. Нагрузочная доза – 10 мг/кг, поддерживающая доза – 5–7 мг/кг каждые 8 ч. Поддерживающая терапия начинается через 24 ч после введения нагрузочной дозы.

Топирамат блокирует натриевые каналы глутаматергических нейронов, предотвращая деполяризацию. Является агонистом ГАМКА-рецепторов [142]. Однако механизм действия препарата до конца не изучен. Выводится почками. Топирамат выпускается только в таблетированной форме. Новорожденным

препарат вводят в виде приготовленной *ex tempore* суспензии (*per os* или через зонд). Нагрузочная доза – 5–10 мг/кг, поддерживающая доза – 1–5 мг/кг [58, 63].

Одним из препаратов второй линии при терапии НС, до недавнего времени часто назначаемым в клинической практике, является вальпроевая кислота. Механизмы противоэпилептического действия вальпроевой кислоты многообразны и до конца не изучены. Вальпроевая кислота и ее производные увеличивают региональные нейрональные концентрации нейротрансмиттера ГАМК, ингибируя его деградацию путем прямого ингибирования трансаминазы ГАМК. Вальпроевая кислота способна блокировать потенциалзависимые натриевые и кальциевые каналы, что также объясняет ее противосудорожную эффективность [37, 144, 169].

В связи с токсическими эффектами и данными о развитии таких серьезных нежелательных реакций у новорождённых как гипераммониемическая энцефалопатия, применение препаратов вальпроевой кислоты в терапии НС становится все более ограниченным [30].

Леветирацетам, один из относительно новых препаратов, по своей структуре и механизму действия отличается от других противосудорожных препаратов [129]. По химической структуре это S-энантиомер этильного аналога пирацетама, который был синтезирован в 1974 г. в качестве нового ноотропного препарата 2-й линии. Продемонстрировано, что леветирацетам снижает управляемый напряжением ток ионов  $K^+$  и подавляет ток  $K^+$  в калиевых каналах внутреннего выпрямления, снижает ток  $Ca^{2+}$  по высокопороговым кальциевым каналам N-типа и частично P/Q-типа, что приводит к снижению высвобождения глутамата в зубчатой извилине – области гиппокампа, которая регулирует судорожную активность. Кроме того, леветирацетам ингибирует высвобождение нейромедиаторов посредством внутриклеточного ингибирования пресинаптических каналов  $Ca^{2+}$ . Молекулярные исследования на биологических моделях показывают, что препарат связывается с белком синаптических везикул 2A (SV2A) – трансмембранным гликопротеином, локализованным на постсинаптической мембране нейронов, что приводит к снижению выделения

глутамата пресинаптическими нейронами [6, 50, 97, 108]. Рядом авторов описаны эффекты, обеспечивающие нейропротекторные свойства леветирацетама: увеличение экспрессии транспортеров гамма-глутамата (GLT), транспортера возбуждающих аминокислот 1/транспортера глутамата-аспартата (EAAT1/GLAST) и EAAT2 / GLT1 [55, 158]. Как было показано в большинстве исследований на экспериментальных моделях у животных, в отличие от фенобарбитала, леветирацетам не увеличивает апоптоз клеток и нарушение синаптогенеза в развивающемся головном мозге [40, 111, 176].

В последнее десятилетие леветирацетам все чаще используется в схемах лечения неонатальных судорог из-за благоприятного профиля безопасности, хорошей эффективности у детей и взрослых, наличия лекарственных форм для внутривенного и перорального введения [31, 40, 111, 176]. Однако широкое использование леветирацетама у новорожденных началось до проспективного доказательства его эффективности и этой популяции пациентов. В 2007 на Annual Meeting of the Child Neurology Society был проведен опрос 55 неврологов-педиатров, из них 26 (47,3%) рекомендовали леветирацетам для терапии неонатальных судорог, несмотря на назначение “вне инструкции” (off-label) [161]. По данным исследований в последние годы в США, несмотря на по-прежнему лидирующую роль фенобарбитала, применение леветирацетама “вне инструкции” для лечения судорог у новорожденных значительно возросло [20, 138].

### **1.3 Фармакокинетика, эффективность и безопасность леветирацетама при применении в терапии неонатальных судорог**

Данные по фармакокинетике леветирацетама у новорожденных очень ограничены в связи с трудностями проведения клинических исследований в данной популяции (этические аспекты, нежелание родителей, сложности выбора контрольной группы). Исследования леветирацетама носят в основном описательный характер, что затрудняет разработку клинических рекомендаций по применению препарата в терапии НС. Так, среди неонатологов и неврологов до сих пор нет устоявшегося мнения о режиме дозирования леветирацетама у новорожденных. В клинической практике используется широкий диапазон доз от 15 до 60 мг/кг и поддерживающие дозы до 30 мг/кг/сутки.

Основные популяционные фармакокинетические исследования леветирацетама у новорожденных обобщены в Таблице 1. Ограничениями представленных популяционных исследований можно считать небольшой размер выборки относительно значительной межиндивидуальной вариабельности. Тем не менее авторам статей удалось продемонстрировать, что фармакокинетика леветирацетама у новорожденных отличается от фармакокинетики препарата у взрослых и детей. Кроме того, ограничением можно считать «узкую» популяцию включенных в исследования пациентов, поскольку представленные работы включали новорожденных с относительно нормальной почечной функцией. Можно предположить, что у новорожденных с нарушениями почечной функции изменения значений клиренса леветирацетама, возможно, потребуют дополнительной корректировки назначаемых доз препарата. Некоторые различия в наборе ковариат, оказавшиеся значимыми при описании вариабельности фармакокинетических параметров леветирацетама в разных исследованиях, также могут быть объяснены небольшим объемом анализируемых в каждом исследовании фармакокинетических данных, несколькими разными демографическими и клиническими характеристиками, а также разным гестационным и постнатальным возрастом включенных в анализ пациентов.

Таблица 1 – Основные результаты фармакокинетических исследований леветирацетама у новорожденных

Публикация	Модель, схема измерения	Изучаемые режимы дозирования леветирацетама	Популяция пациентов	Общий клиренс, CL	Объем распределения центральной камеры, V	Время полувыведения, T <sub>1/2</sub>	Регрессионная зависимость
Merhar S.L. и соавт. [115]	Двухкомпарментная модель с линейной элиминацией.  54 измерения концентрации LEV, по 3 измерения у пациента.	Нагрузочная доза ранжировалась от 14,4 до 39,9 мг/кг. Все пациенты получали как минимум 20 мг/кг фенобарбитала до начала терапии LEV.	18 НР с судорогами: ПНВ 0–32 дня (медиана = 2 дня), ГВ ≥32 нед, BW ≥2000 г сывороточный креатинин <0,1768 ммоль/л	1,21 (0,5-2,9) мл/мин/кг	0,89 (0,4-1,3) л/кг	8,9 (3,2-13,3) ч	Значимыми ковариатами в однофакторном анализе были масса тела, концептуальный возраст, сывороточный креатинин и клиренс креатинина. В многофакторном регрессионном анализе только BW и CLCr остались значимыми в финальной модели. Интериндивидуальная вариабельность была оценена как 57,7 и 58,1% для CL и V. Доля необъясненной моделью вариабельности составляла 32–43%. Наивысшее измеренное значение концентрации было 87,6 мг/л через 1 ч после полученной дозы 30 мг/кг. Авторами наблюдалось значимое линейное соотношение между сывороточным креатинином и периодом полувыведения ( $r = 0,67$ ; $p = 0,0002$ ). Линейное соотношение было также найдено между сывороточным креатинином и клиренсом LEV ( $r = -0,53$ ; $p = 0,02$ ), а также CLCr и CL LEV ( $r = 0,55$ ; $p = 0,003$ ). Финальная популяционная модель: $CL = 0,097 \times CLCr^{0,004}$ ; $V = 1,96 \times BW^{3,83}$ .
Sharpe C. M. и соавт. [155]	Однокамерная модель с линейной элиминацией.	Внутривенная терапия LEV в течение 7 суток.	18 НР с сохраняющимися судорогами после	День 1: 0,65 (0,4-1,4)	0,98 (0,8-1,2) л/кг	День 1: 15,6 (8,8-32,7)	Масса тела пациента включалась в модель до оценки других ковариат.

Публикация	Модель, схема измерения	Изучаемые режимы дозирования леветирацетама	Популяция пациентов	Общий клиренс, CL	Объем распределения центральной камеры, V	Время полу-выведения, T <sub>1/2</sub>	Регрессионная зависимость
	149 измерений сывороточной концентрации LEV, не менее 5 измерений у каждого пациента. Пробы крови брали перед введением очередной дозы, а также через час после введения 1-й и 7-й доз для измерения минимальных и пиковых концентраций препарата и его основного метаболита ucbl057.	Нагрузочная доза 20 или 40 мг/кг, поддерживающая доза 5–10 мг/кг/сут.*	введения фенобарбитала 20 мг/кг: ПНВ не старше 14 дней, ГВ 37–41 нед., BW 2,5–4,7 кг, креатинин сыворотки ≤0,09 ммоль/л	День 7: 1,33 (0,9-2,4) мл/мин/кг		День 7: 9,0 (5,3-12,7)	Постнатальный возраст оказался значимой ковариатой в регрессионной зависимости для клиренса LEV. Сывороточный креатинин находился в обратной зависимости с клиренсом LEV, но теснота этой ассоциации не соответствовала критерию включения в регрессионную модель. Пол, день появления судорог, уровень дозирования, концентрация фенобарбитала, наличие гипотермии не были значимыми ковариатами для клиренса LEV. Ограниченное число субъектов не позволило авторам изучить регрессионные соотношения для межиндивидуальной вариабельности другого ФК-параметра — объема распределения препарата. Влияние возраста на клиренс LEV (θ3): ((Age/5) <sup>θ3</sup> ), θ3=0,399 (0,286–0,531)

Публикация	Модель, схема измерения	Изучаемые режимы дозирования леветирацетама	Популяция пациентов	Общий клиренс, CL	Объем распределения центральной камеры, V	Время полу-выведения, T <sub>1/2</sub>	Регрессионная зависимость
Lima-Rogel V. и соавт. [104]	<p>Однокамерная модель с выведением первого порядка.</p> <p>Концентрации измерялись 3 раза в разные моменты времени после окончания инфузии. Из-за сложностей с взятием проб крови было измерено 44 концентрации LEV (14 измерений в пределах 25 мин – 2 ч, 15 измерений в интервале 4–8 ч, 15 измерений около 24 ч после инфузии), измеренные концентрации LEV были в диапазоне 3,7–94 мг/л.</p>	<p>LEV вводился с помощью внутривенных инфузий (15-минут, суточная доза 10–50 мг/кг каждые 24 ч)</p>	<p>20 НР с судорогами: ПНВ 7,5 (3–25) дней, ГВ 28-40,3 недель, BW ≥850 г, гематокрит ≥35%, сывороточный креатинин ≤0,1768 ммоль/л)</p>	<p>0,68 (0,2-1,4) мл/мин/кг</p>	<p>0,65 (0,5-0,9) л/кг</p>	<p>10,4 (6,7-32,7) ч</p>	<p>Общий клиренс <math>CL [л/ч]=0,47 \times CLCr</math>,  Объем распределения: <math>V [л]=0,65 \times BW</math>.  Межиндивидуальная вариабельность была оценена как 36% и 22% соответственно. Финальная модель объясняла 55% межиндивидуальной вариабельности, связанной с клиренсом, и 31% межиндивидуальной вариабельности, связанной с объемом распределения.</p>

Публикация	Модель, схема измерения	Изучаемые режимы дозирования леветирацетама	Популяция пациентов	Общий клиренс, CL	Объем распределения центральной камеры, V	Время полувыведения, T <sub>1/2</sub>	Регрессионная зависимость
Jung Y.S и соавт. [91]	Однокамерная модель с выведением первого порядка, с аллометрическими соотношениями для массы тела и клиренса креатинина, а также с функцией созревания в форме кривой Хилла.  151 измерение. Пробы брались в период 6 – 12 ч после дозирования при 12-часовом интервале и 9 – 23 ч при 24-часовом интервале, только одно измерение было внутри интервала дозирования.	LEV внутривенно (IV) или перорально (PO) с начальной дозой 10 – 20 мг/кг, которую постепенно увеличивали до 30 мг/кг (20 – 60 мг/кг) в зависимости от клинического состояния. 10 НР получали и PO, и IV. Интервал дозирования – 12 часов, кроме одного пациента, у которого интервал был 24 часа. Большинство пациентов получали сопутствующую терапию фенобарбиталом (11 НР) и фенитоином (6 НР).	18 НР с судорогами: ПНВ 12,6 ± 7,28 недель, ГВ: 24,3-39,9 недель, BW 0,54–10,45 кг, сывороточный креатинин 0,15 – 2,03 мг/дл.	0,073 л/ч/кг (= 1,23 мл/мин/кг)	1,08 л/кг	10,3 ч	Поскольку было недостаточно измерений концентрации для оценки скорости абсорбции, значение было фиксировано как высокая скорость 10 л/ч.  Финальная модель предполагала зависимость V от BW, зависимость CL – от постменопаузального возраста, BW и сывороточного креатинина. CV% для основных ФК параметров – CL и V был оценен приблизительно как 30%

**Примечание.** LEV – леветирацетам, BW – масса тела, CLCr – клиренс креатинина, CL – общий клиренс, V – кажущийся объем распределения, ГВ – гестационный возраст, ПНВ – постнатальный возраст, НР – новорожденные, IV – внутривенно, PO – перорально, Age – Возраст.

\* – Внутривенная терапия LEV в течение 7 суток: нагрузочная доза (15-минутная внутривенная инфузия LEV дополнительно к терапии фенобарбиталом), 6 пациентов – низкие дозы, и 12 – более высокие. Через 1 ч после первой нагрузочной болюсной дозы LEV 20 или 40 мг/кг средние концентрации препарата составили 18,2±5,9 и 33,0±9,8 мкг/мл соответственно. В последующие дни пациенты получали суточные дозы 5 или 10 мг/кг. Уровни концентрации препарата перед введением 6-й дозы были 1,4±0,5 и 2,0±1,4 мкг/мл соответственно. Хотя у 10 из 12 НР, получавших высокий дозовый уровень LEV, концентрации перед следующим введением через 36 ч после начала терапии были выше 6 мкг/мл, ни у кого из этих пациентов не было остаточных уровней выше 6 мкг/мл в конце недели терапии. Перед 7-й дозой LEV концентрации препарата составили 1,7±1,0 и 2,4±1,3 мкг/мл при получении поддерживающих доз 5 и 10 мг/кг/сут соответственно.

С учетом возросшего интереса к леветирацетаму были выполнены исследования по оценке его эффективности и безопасности в лечении НС. Поскольку у новорожденных противосудорожные препараты могут оказаться менее эффективными и более токсичными, чем у пациентов старшего возраста, результаты исследований эффективности и безопасности именно в популяции новорожденных, и особенно недоношенных новорожденных, имеют принципиальное значение. Из-за сложностей проведения клинических исследований у новорожденных, данные исследования были преимущественно ретроспективными и включали ограниченное число пациентов. Эффективность леветирацетама в качестве второй линии терапии НС у доношенных и недоношенных новорожденных в разных исследованиях варьировала от 32 до 86% [53, 120]. Различия в оценках эффективности могут объясняться дизайном исследований, относительно маленькими размерами выборки, различиями в популяциях включаемых пациентов (возраст, этиология судорог и т.п.), показателях эффективности и способах их оценки, а также получаемых дозах леветирацетама и алгоритмах лечения.

Karaoğlu P. и соавт. ретроспективно анализировали данные новорожденных с судорогами, которые в неонатальном периоде получали лечение леветирацетамом после неэффективности фенобарбитала. По результатам исследования 36 новорожденных (8 – доношенных, 28 – недоношенных) получили леветирацетам в средней дозе  $31,67 \pm 14,83$  мг/кг/сутки. Пациенты, не ответившие на терапию фенобарбиталом, получали леветирацетам внутривенно в нагрузочной дозе 10 мг/кг и поддерживающей – 10 мг/кг/сутки. У некоторых пациентов при отсутствии ответа поддерживающая доза титровалась до 60 мг/кг/сутки. Исходно и после терапии леветирацетамом были получены записи ЭЭГ. Улучшение по ЭЭГ определялось как прекращение или снижение не менее чем на 50% эпилептиформных изменений на ЭЭГ. После лечения леветирацетамом отсутствие судорог наблюдалось у 25 (69,4%) пациентов, улучшение ЭЭГ параметров – у 28 (77,8%) пациентов. Леветирацетам во второй линии терапии контролировал судороги у 25 (69,4%) пациентов через 72 часа. Контроль достигался у 13 из 17

(76,5%) новорожденных с гестационным возрастом < 28 недель, у 7 из 11 (63,6%) новорожденных с гестационным возрастом 28–37 недель и у 5 из 8 (62,5%) доношенных новорожденных. Тяжелых нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было [92].

Khan O. и соавт. проанализировали данные электронных записей университета за 2007–2009 гг. в части назначения внутривенных инъекций леветирацетама при НС. Лечение леветирацетамом получили 22 новорожденных, нагрузочная доза составляла 10–50 мг/кг, поддерживающая доза – 25 мг/кг. Три пациента (13,6%) получали леветирацетам в первой линии, остальные начинали терапию с других противосудорожных препаратов, в основном фенобарбитала. У 19 (86,4%) пациентов через час после начала терапии леветирацетамов наблюдалось отсутствие судорог. Как показал ЭЭГ мониторинг, у 7 пациентов (32%) полное разрешение судорог достигалось после введения нагрузочной дозы, у всех пациентов судороги прекратились в течение 72 часов. При выписке из стационара 19 (86%) пациентов получали пероральную форму леветирацетама, только двум (9%) пациентам был назначен дополнительный противоэпилептический препарат [94].

В другом исследовании Khan O. и соавт. проанализировали данные 12 недоношенных новорожденных, получавших нагрузочные внутривенные дозы леветирацетама 25-50 мг/кг и поддерживающие – 25 мг/кг. Три пациента (25%) начали противосудорожную терапию с леветирацетама, у остальных препаратом первой линии был фенобарбитал. У 9 из 11 пациентов (81,8%) судороги прекратились в течение 24 часов после начала терапии леветирацетамом. Семь (7) пациентов были переведены на пероральный прием леветирацетама в монотерапии, один пациент был переведен на комбинированную терапию леветирацетамом и фенобарбиталом. Одиннадцать (11) из 12 пациентов наблюдались в течение 6 месяцев. За это время у 6 пациентов (54,5%) судороги прекратились, и противосудорожная терапия была отменена, у трех пациентов (27,3%), несмотря на прекращение судорог, терапия левотирацетамом продолжалась перорально [95].

Shin J. W. и соавт. ретроспективно проанализировали данные 18 пациентов с НС, которые получили леветирацетам, включая ФК анализ по результатам измерений 151 образцов крови. Средняя нагрузочная доза препарата составляла 20 мг/, средняя поддерживающая доза – 29 мг/кг/сутки. У 17 (94%) новорожденных наблюдалось исчезновение судорог в течение 1 недели, у 16 (84%) пациентов судороги отсутствовали и через 30 дней после терапии препаратом. Средняя концентрация леветирацетама в сыворотке составляла 8 мкг/мл. В 8 образцах (5%) концентрации были выше терапевтического диапазона. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. В популяционном ФК анализе период полувыведения составил 9,6 часов, клиренс – 0,357 л/ч и объем распределения – 4,947 л. ФК параметры отличались от данных, полученных для взрослых [160].

Abend N. S. и соавт. ретроспективно проанализировали данные когорты из 23 новорожденных с ЭЭГ-подтвержденными судорогами, получивших леветирацетам. Гестационный возраст пациентов составлял  $38,7 \pm 1,7$  недель. Пациенты получали нагрузочную внутривенную дозу леветирацетама 10–20 мг/кг в течение 15 минут. Максимальная суточная доза достигала  $45 \pm 19$  мг/кг/сутки (ранжировалась от 10 до 80 мг/кг/сутки) за два введения. Ответ на терапию определялся как прекращение судорог или снижение частоты более чем на 50% и наблюдался после начала терапии леветирацетамом в течение 24 часов у 8 пациентов (34,8%), при этом прекращение судорог наблюдалось у 7 из 8 пациентов, а между 24 и 72 часами ответ достигался еще у 4 (17,4%) пациентов. У 3 пациентов судороги разрешились до начала терапии, а у оставшихся 8 пациентов (34,8%) ответ на терапию не был достигнут, возможно, из-за слишком низкой нагрузочной дозы. Поскольку только у 4 пациентов леветирацетам использовался в первой линии терапии, а у 14 пациентов – во второй линии после фенобарбитала и у 5 пациентов – в третьей линии, по результатам этого исследования невозможно судить об эффективности монотерапии леветирацетамом [16].

Ramantani, G. и соавт. провели проспективное исследование эффективности и безопасности леветирацетама у пациентов с НС. В данном исследовании препарат назначался в качестве первой линии терапии ЭЭГ-подтвержденных судорог 38

доношенным и недоношенным новорожденным. Начальная внутривенная доза 10 мг/кг дважды в день постепенно увеличивалась до суточной дозы 30 мг/кг в течение 3 дней с последующим титрованием при необходимости до 45–60 мг/кг к концу недели терапии. Не более чем две внутривенные инъекции фенобарбитала 20 мг/кг могли также вводиться в течение периода титрования леветирацетама в случае отсутствия эффекта или при возобновлении судорог: По результатам исследования 19 пациентов получили одну дозу, 3 пациента – две дозы фенобарбитала. Как только состояние пациента позволяло, внутривенное введение леветирацетама заменялось пероральным. Эффективность и безопасность оценивались в течение 12 месяцев на основе амплитуда интегрированных ЭЭГ (аЭЭГ)/рутинных ЭЭГ и лабораторных данных. У тридцати пациентов судорог не было в конце первой недели, и у 27 пациентов судороги не возобновились в течение 4 недель. В 19 случаях леветирацетам был отменен после 2–4 недель терапии, в то время как у 7 пациентов терапия длилась дольше, до 3 месяцев. Из-за неэффективности терапии один глубоко недоношенный пациент был переведен на терапию фенобарбиталом. Через 6 месяцев наблюдения из пациентов, у которых не было судорог через месяц после начала терапии, у 27% глубоко недоношенных, 33% недоношенных и 17% доношенных новорожденных наблюдалась постнеонатальная эпилепсия; у 55% глубоко недоношенных, 33% недоношенных и 42% доношенных новорожденных отмечалась задержка нервно-психического развития; у 45% глубоко недоношенных и 8% доношенных новорожденных были зарегистрированы сопутствующие заболевания. Ограничениями этого исследования можно считать отсутствие процедуры непрерывного ЭЭГ-мониторинга и использование фенобарбитала более чем у 50% включенных в исследование пациентов [145].

Данные еще одного проспективного исследования подтвердили, что оптимальная нагрузочная доза леветирацетама составляет 40 мг/кг внутривенно, а поддерживающие доза – 10 мг/кг каждые 8 часов. Такой режим дозирования позволяет добиться устойчивой минимальной концентрации препарата в плазме крови: 20 мкг/мл в первые 3 дня, и 10 мкг/мл в конце первой недели от начала терапии [153].

McHugh D. C. и соавт. в опубликованном систематическом обзоре предполагали, что леветирацетам может быть не менее, и даже более, эффективен, чем фенобарбитал в терапии неонатальных судорог. В ретроспективном исследовании эффективности и безопасности леветирацетама в первой линии терапии неонатальных судорог у 36 пациентов (10 (27,8%) недоношенных и 26 (72,2%) доношенных новорожденных) контроль судорог достигался у 17 (47,2%) пациентов на монотерапии леветирацетамом, этот результат возростал до 30 (83,3%) с учетом пациентов, у которых судороги контролировались при переводе на комбинацию леветирацетама и фенобарбитала или фосфенитоина. Контроль судорог был определен в исследовании как разрешение клинических проявлений и нормализация результатов видео ЭЭГ, если исходно отклонения от нормы на ЭЭГ были зарегистрированы. Эти результаты позволили авторам сделать вывод, что эффективность леветирацетама, как препарата первой линии терапии, в контроле неонатальных судорог может быть сопоставима или даже лучше, чем у традиционно используемых препаратов в первой и второй линиях противосудорожной терапии. Серьезных нежелательных явлений в исследованиях леветирацетама у новорожденных не отмечалось [113].

Нап J. Y. и соавт. ретроспективно проанализировали эффективность и безопасность леветирацетама в первой линии терапии судорог у 37 недоношенных новорожденных. Средний гестационный возраст включенных в исследование пациентов составлял  $31,5 \pm 1,9$  недель (от 26 до 36 недель). Нагрузочные дозы леветирацетама варьировали от 40 до 60 мг/кг (среднее значение – 56 мг/кг), а поддерживающие – от 20 до 30 мг/кг (среднее значение – 23 мг/кг). У всех пациентов судороги были подтверждены электрографически, и непрерывный ЭЭГ мониторинг использовался для контроля судорожной активности. На монотерапии леветирацетамом у 21 пациента (56,7%) судороги разрешились без получения дополнительно противосудорожного препарата. Шестнадцати пациентам (43,2%) во время терапии леветирацетамом потребовался дополнительный противосудорожный препарат. Из них ответ был достигнут у 9 пациентов (24,3%) после добавления фенобарбитала, у оставшихся 7 пациентов судороги

продолжались до получения дополнительно препарата третьей линии терапии (фенитоин, топирамат, мидазолам или вальпроевая кислота). У 21 (56,7%) пациента судороги разрешились к концу первой недели, у 13 пациентов (35,1%) полный ответ был достигнут к 5 неделе и у 3 пациентов (8,1%) – к 11 неделе после начала терапии. Серьезные нежелательные явления отсутствовали. На основе полученных результатов авторы сделали вывод, что леветирацетам является потенциально хорошим выбором в качестве первой линии терапии неонатальных судорог, в том числе у недоношенных новорожденных [68].

Тем не менее, в проведенном многоцентровом рандомизированном слепом контролируемом клиническом исследовании эффективности и безопасности NEOLEV2 (фаза IIb) леветирацетам не продемонстрировал преимущество в эффективности над фенобарбиталом в первой линии терапии неонатальных судорог. Еще одной целью этого исследования было продемонстрировать дополнительную эффективность и нагрузочной дозы леветирацетама, увеличенной от 40 до 60 мг/кг [156]. В исследование включали доношенных новорожденных с НС в постнатальном возрасте меньше 2 недель, гестационным возрастом между 36 и 44 неделями и массой тела не менее 2,2 кг. Пациенты случайным образом были распределены в группу леветирацетама или в контрольную группу фенобарбитала в соотношении 60:40. У взрослых пациентов остаточные концентрации ( $C_{min}$ ) леветирацетама обычно ранжируются от 6 до 20 мкг/мл. Учитывая особенности неонатальный судорог, режим дозирования выбирался, чтобы поддерживать остаточную концентрацию выше 20 мкг/мл в течение первых трех дней терапии, когда судорожная активность наиболее выражена. В исследовании протоколом был определен следующий алгоритм дозирования. Пациенты с ЭЭГ-подтвержденными судорогами получали 15-минутную инфузию леветирацетама 40 мг/кг или фенобарбитала 20 мг/кг. Если электрографически судороги продолжались или возобновлялись через 15 минут после первой дозы, пациенту вводили дополнительную дозу того же препарата – 15-минутная инфузия 20 мг/кг в группе леветирацетама или 20 мг/кг в группе фенобарбитала. Если через 15 минут после завершения второй инфузии судороги продолжались или возобновлялись, терапию

пациенту меняли на альтернативную, и титрование проводили по той же схеме. Протокол предусматривал, чтобы при неэффективности леветирацетама пациенты начали получать стандартную терапию фенобарбиталом не позднее 60 минут. Пациенты, получившие любую нагрузочную дозу леветирацетама, получали поддерживающую внутривенную дозу леветирацетама 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 5 дней. Пациенты, получившие любую нагрузочную дозу фенобарбитала, получали поддерживающую внутривенную дозу фенобарбитала 1,5 мг/кг каждые 8 часов в течение 5 дней. Дозы фенобарбитала вводили по аналогичной схеме, чтобы поддерживать “слепоту” исследования. Если судороги продолжались после терапии обоими препаратами, пациенты исключались из исследования, и им назначалась другая терапия в соответствии с рекомендациями по лечению соответствующей клиники. Первичная переменная эффективности была определена как достижение и поддержание отсутствия электрографических судорог в течение 24 часов, результаты ЭЭГ были валидированы нейрофизиологом.

По результатам исследования 106 пациентов начали терапию препаратом исследования/сравнения, все они были включены в анализ безопасности, из них 83 пациента были включены в анализ эффективности. Основными причинами исключения пациентов из анализа эффективности были отсутствие данных или невозможность их интерпретации для оценки первичной переменной эффективности. В этом исследовании фенобарбитал оказался более эффективным по сравнению с леветирацетамом в отношении контроля судорог в течение 24 часов: в группе фенобарбитала – 24 (80%) пациента из 30, а в группе леветирацетама – 15 (28,3%) из 53 ( $p < 0,001$ ). Большинству пациентов в группе фенобарбитала (21/30, 70%) для контроля судорог не потребовалось увеличение первой нагрузочной дозы. Из 42 пациентов, у которых судороги продолжались после первой нагрузочной дозы леветирацетама 40 мг/кг, дополнительное увеличение нагрузочной дозы до 60 мг/кг привело к увеличению на 4 пациента (7,5%), числа (доли) пациентов, ответивших на терапию леветирацетамом в течение 24 часов.

Результаты исследования продемонстрировали клинически значимые, хотя и не статистически значимые, различия в профиле безопасности леветирацетама по сравнению с фенобарбиталом. Более высокие доли пациентов, у которых регистрировалась седация, гипотензия или угнетение дыхания, наблюдались в группе фенобарбитала, включая пациентов, получивших нагрузочную дозу 20 мг/кг.

Нагрузочная доза 60 мг/кг – максимальная доза леветирацетама, рекомендованная для любой из возрастных подгрупп, поэтому в этом первом контролируемом исследовании у новорожденных по этическим соображениям более высокие дозы не планировались. Тем не менее, в литературе встречается упоминание о применении высоких суточных доз леветирацетама (до 275 мг/кг) у пациентов при отсутствии ответа на более низких стандартных дозах [48, 124]. Если предположить, что более высокие дозы леветирацетама могут улучшить его эффективность в отношении контроля судорог, благоприятный профиль безопасности препарата может помочь реализовать этот потенциал [156].

Среди основных ограничений этого клинического исследования можно выделить следующие. Двадцать три (23) пациента были исключены из анализа эффективности из-за отсутствия данных для оценки первичной переменной эффективности и неподтвержденных судорог у пациента по ЭЭГ-мониторингу до начала терапии. Терапия в исследовании начиналась вне зависимости от электрографического подтверждения судорог, и у некоторых пациентов с низкой исходной частотой судорог они могли разрешиться и без лекарственной терапии. В исследовании был проведен также *post hoc* анализ, в котором первичный показатель эффективности оценивался неврологом у всех 106 пациентов. В группе фенобарбитала контроль судорог через 24 часа достигался у 35 из 42 пациентов (83,3%), а в группе леветирацетама – у 23 из 64 пациентов (35,9%) ( $p < 0,001$ ). При исключении пациентов с неподтвержденными судорогами статистический вывод не менялся: у 94 пациентов первичный показатель на основе оценок невролога достигался у 27 из 33 пациентов (81,8%) в группе фенобарбитала и у 20 из 61 пациентов (32,8%) в группе леветирацетама ( $p < 0,001$ ).

Наиболее важным ограничением исследования можно считать краткосрочный (short-term) показатель эффективности, выбранный в качестве первичной переменной для предварительной проспективной оценки противосудорожной эффективности LEV у новорожденных. В исследованиях НС важным считается также отсроченный (long-term) неврологический исход. Противосудорожный препарат, приводящий к лучшему неврологическому исходу из-за нейропротективного эффекта или отсутствия нейротоксичности, может быть предпочтительным в 1-й линии терапии новорожденных [56, 156].

В литературе встречается упоминание о получении новорожденными внутривенных нагрузочных доз леветирацетама в широком диапазоне 20–150 мг/кг/сутки, обычно разделенными на несколько введений за 24-часовой интервал. Наиболее часто встречается описание введения поддерживающих доз в диапазоне 40–65 мг/кг/сутки, обычно введение осуществляется с интервалом дозирования 12 часов.

#### **1.4 Роль терапевтического лекарственного мониторинга в терапии леветирацетамом**

Если известно, что между концентрацией препарата в организме пациента и эффектом терапии есть корреляция, концентрации препарата, измеренные в ходе ТЛМ, могут рассматриваться как суррогатный показатель ответа на получаемую терапию, и поэтому эти измерения могут использоваться для персонализации режима дозирования данному пациенту.

Роль ТЛМ для противосудорожной терапии детально представлена в рекомендациях ILAE (International League Against Epilepsy) [132]. Большинство неврологов сходятся во мнении, что грамотное применение ТЛМ во многих случаях может помочь подобрать пациенту индивидуальную наиболее эффективную и безопасную противосудорожную терапию [83, 132]. Особенно ТЛМ полезен при терапии так называемыми “старыми” противосудорожными препаратами (фенитоин, вальпроевая кислота, фенобарбитал и карбамазепин), имеющими узкий терапевтический диапазон, нелинейную фармакокинетику

(например, фенитоин), в высокой степени связывающимися с белками, характеризующиеся значительной межиндивидуальной ФК variability и потенциальными взаимовлияниями при комплексной терапии [35]. Кроме того, для этих препаратов была установлена связь между концентрациями и эффективностью и/или токсичностью, что также является аргументом в пользу применения ТЛМ для индивидуализации фармакотерапии.

В отличие от перечисленных препаратов широкий терапевтический диапазон леветирацетама, благоприятный профиль безопасности и линейность кинетики делают рутинное использование ТЛМ в клинической практике необязательным, во всяком случае, для взрослых пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на фармакокинетику препарата, например, значительных нарушений почечной функции.

До настоящего времени литературные данные о наличии соотношения между концентрацией леветирацетама и эффектом терапии противоречивы. В частности, различными авторами приводятся различные диапазоны терапевтических концентраций, наиболее часто упоминается диапазон 12–46 мкг/мл [22, 99, 102, 147]. Так для суточной дозы 1–3 г, референсный диапазон концентраций 12–46 мкг/мл предложен для мониторинга комплаентности, передозировки и для корректировки режима дозирования [83]. В публикациях этот диапазон рассматривался как терапевтический для взрослых пациентов [90] и детей [42]. Этот же диапазон терапевтических концентраций рекомендован ILAE [132]. Однако в работе Reimers A. и соавт. представлен принятый в Норвегии терапевтический диапазон концентраций леветирацетама 5–41 мкг/мл, нижняя граница которого меньше, рекомендованной ILAE [147].

В исследовании Stepanova D. и соавт. референсные концентрации леветирацетама в плазме 20–40 мкг/мл использовались наряду с клиническими оценками для титрования леветирацетама. Концентрации препарата наблюдались в диапазоне 2–100 мкг/мл, со средним значением 28 мкг/мл, у одного пациента токсичность леветирацетама проявилась на уровне 86 мкг/мл. У 69% пациентов контроль судорог был достигнут через год, в отличие от других исследований, в

которых контроль судорог достигался у 50–60% пациентов на монотерапии леветирацитамом или при добавлении леветирацетама (add-on) к противосудорожной терапии. Авторами был сделан вывод, что ТЛМ леветирацетама позволяет улучшить эффективность противосудорожной терапии, когда используется для помощи в принятии медицинских решений, например, позволяет точнее определять время для корректировки получаемой дозы препарата и/или для добавления противосудорожного препарата к получаемой терапии, а также улучшить комплаентность пациентов [170].

До настоящего времени не был установлен терапевтический диапазон концентраций леветирацетама и для новорожденных.

Sharpe C. M. и соавт. предлагали подбирать режим для поддержания уровня остаточной концентрации порядка 20 мкг/мл в первые дни терапии, когда судороги происходят достаточно часто [155]. Последующие поддерживающие дозы могут выбираться, чтобы остаточные концентрации превышали 10 мкг/мл [115]. Lima-Rogel V. и соавт. основывали стратегию дозирования на остаточных концентрациях в диапазоне 6–20 мкг/мл [104].

В нескольких проспективных наблюдательных исследованиях, включающих измерение концентраций леветирацетама как часть рутинного мониторинга, соотношение между уровнями концентрации и эффективностью и/или токсичностью препарата не было выявлено, возможно, из-за наблюдательного дизайна исследований, небольшого размера выборок и значительной межиндивидуальной ФК/ФД вариабельности [62, 82, 112, 118, 122]. Sheinberg R. и соавт. отмечали наличие корреляции между эффективностью и сывороточными уровнями леветирацетама у детей с рефрактерной эпилепсией [157].

Вариабельность токсических уровней концентрации, а также отсутствие четкого соотношения между концентрациями леветирацетама и эффективностью и/или побочными эффектами, перекрытие диапазонов концентраций, на которых наблюдалась токсичность у одних пациентов и отсутствие ответа у других, поддерживают концепцию не средних, а индивидуальных терапевтических диапазонов для пациентов, получающих терапию леветирацитамом. Такой подход

в случае леветирацетама может иметь преимущество для отдельных пациентов в специфических клинических ситуациях, которые потенциально могут привести к значительным фармакокинетическим изменениям. Многие исследователи отмечают, что из-за значительной межиндивидуальной вариабельности мониторинг леветирацетама может помочь в индивидуализации противосудорожной терапии пациенту [81, 89, 121, 132].

Особая роль ТЛМ для оптимизации терапии в специальных популяциях пациентов, таких как дети и пожилые пациенты, беременные женщины, пациенты с заболеваниями почек и печени отмечалась в рекомендациях ILAE по применению ТЛМ противосудорожных препаратов [132]. В частности, даже для такого препарата с практически идеальными фармакокинетическими свойствами, как леветирацетам, в специальных популяциях пациентов ТЛМ может помочь в индивидуальном подборе дозы и режима дозирования пациенту [83, 84].

Помимо ситуаций возможной токсичности или выявления нарушений комплаентности, ТЛМ при терапии леветирацетамом может быть полезен для корректировки дозы пациентам с почечной недостаточностью [143].

Авторы обзора о ТЛМ леветирацетама также пришли к выводу, что ТЛМ может быть особенно полезен в таких подгруппах пациентов как новорожденные, пожилые, пациенты, получающие лекарственные препараты, индуцирующие ферменты печени, пациенты со сниженной почечной функцией и беременные женщины, из-за возможных изменений фармакокинетики препарата [166].

Леветирацетам выводится в основном почками (приблизительно 66% дозы элиминирует в неизменном виде и 27% в виде неактивных метаболитов) в основном в процессе клубочковой фильтрации с незначительной последующей канальцевой реабсорбцией, и выведение препарата коррелирует с клиренсом креатинина [130]. Основной путь метаболизма – гидролиз в крови и различных тканях в метаболит LO57 (приблизительно 24% дозы) и другие неактивные метаболиты [133].

Исследования *in vitro* показали низкую вероятность лекарственных взаимодействий леветирацетама, поскольку препарат и его основной метаболит,

LO57, не оказывают ингибирующего действия на ферменты CYP (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 и 2A6), уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу (УДФГТ) и эпоксид гидролазу [166]. Однако в ряде исследований было продемонстрировано, что препараты, индуцирующие ферменты печени (карбамазепин, оксикабазепин, фенобарбитал, фенитоин, этосукцимид, примидон и другие) могут увеличивать клиренс леветирацетама приблизительно на 20–30%. То есть, при добавлении таких препаратов к терапии леветирацетамом желателно проведение процедуры ТЛМ леветирацетама, чтобы избежать субтерапевтических концентраций, снижающих эффективность леветирацетама [166, 170].

Как и для других противосудорожных препаратов, для леветирацетама преимущество ТЛМ в плане эффективности и переносимости терапии по сравнению с подбором дозы с использованием клинических рекомендаций без измерений концентрации препарата не было установлено методами доказательной медицины. Так рандомизированное контролируемое клиническое исследование [21] не показало статистически значимые различия по комбинированному показателю, отражающему эффективность и безопасность терапии, между группами пациентов, у которых корректировка режима дозирования проводилась на основе данных ТЛМ систематически доступных (измерения концентрации при каждом визите к врачу), и у которых данные ТЛМ использовались только в ситуациях, когда терапия показала свою неэффективность и/или при появлении клинически значимых нежелательных явлений (*treatment failure*), у взрослых пациентов с эпилепсией, получавших, так называемые, новые противосудорожные препараты, включая леветирацетам. Возможно, относительно небольшой размер выборки (76 и 75 пациентов в сравниваемых группах) не позволил выявить небольшой размер эффекта или первичный показатель для сравнения групп оказался недостаточно чувствительным. Тем не менее, авторы отмечали пользу от ТЛМ для оптимизации дозирования в особых ситуациях, в том числе, если токсичность подозревается у пациентов с интеллектуальной недееспособностью, что создает дополнительные сложности с оценкой нежелательных явлений, а также в случае отсутствия ожидаемого эффекта терапии при получении подходящей дозы

и в случае нарушений почечной или печеночной функции. Хотя, по мнению авторов, в период начала терапии из-за межиндивидуальной фармакокинетической вариабельности измерения концентрации у пациента в ходе ТЛМ могут помочь в подборе дозы, в исследовании не удалось убедительно продемонстрировать, как ТЛМ транслируется в клиническое превосходство.

Mendoza Aguilera M. и соавт. рекомендовали процедуру ТЛМ в случае получения пациентом сопутствующей терапии, влияющей на скорость клубочковой фильтрации, и у детей [114]. У детей, и особенно новорожденных, функция почек может значительно и достаточно быстро меняться с возрастом, и ТЛМ может помочь поддерживать концентрацию леветирацетама в пределах индивидуального терапевтического диапазона, в том числе за счет своевременной коррекции дозы при необходимости [84].

Все ситуации, в которых авторы рекомендуют проводить ТЛМ при терапии новыми противосудорожными препаратами, включая леветирацетам, можно отнести и к терапии новорожденных. Как и у многих других лекарственных препаратов, фармакокинетика леветирацетама в большой степени зависит от возраста. И эти связанные с возрастом изменения фармакокинетики нуждаются в тщательном мониторинге для оптимизации терапии пациенту, в том числе для новорожденных, и особенно недоношенных новорожденных. Поскольку при рождении почки функционируют еще не оптимально, у новорожденных в первые дни отмечаются большие времена полувыведения леветирацетама (6–28 ч) [80]. У доношенных новорожденных клиренс леветирацетама возрастает практически в два раза в первую неделю после рождения, и за первый год жизни в среднем может даже на 60–70% превышать значения, характерные для взрослых. Снижение клиренса в связи с незрелостью органов и систем еще больше выражено у недоношенных новорожденных. Все эти быстрые и значительные изменения фармакокинетики лекарственных препаратов у новорожденных приводят к еще большей межиндивидуальной вариабельности, чем в популяции взрослых пациентов.

У детей происходит процесс созревания органов, который приводит к быстрым и значительным изменениям фармакокинетики получаемого препарата, особенно выраженным в первые постнатальные месяцы. Известны зависящие от возраста изменения процентного соотношения внутри- и внеклеточной жидкости у новорожденных, почечный клиренс растет в процессе созревания, и в основном зависит от скорости клубочковой фильтрации [25, 57, 93, 164].

Для новорожденных, и особенно недоношенных новорожденных, характерен большой объем распределения, что связано с более высоким содержанием воды в организме относительно массы тела и большей долей внеклеточной жидкости, что может потребовать назначения более высоких нагрузочных доз препарата [168].

Маленькие значения массы тела (0,5–5 кг) новорожденных не исключают значительную вариабельность клиренса, поскольку такие небольшие абсолютные различия в массе тела составляют порядка одного логарифма. Клинически значимыми ковариатами, описывающими вариабельность значений клиренса у новорожденных, кроме массы тела, могут быть гестационный и концептуальный возраст, сопутствующая терапия, сопутствующие заболевания и др. [179, 182].

При проведении терапии новорожденных необходимо учитывать комбинацию специфических для этой подгруппы ФК параметров (например, низких значений клиренса) с большой межиндивидуальной вариабельностью этих параметров даже при одних и тех же значениях гестационного и постнатального возраста и большой внутрииндивидуальной вариабельностью из-за процессов созревания органов и систем у пациента, то есть требуется назначение скорректированных и, при необходимости, гибко изменяемых доз лекарственных препаратов [39].

Хотя возрастные изменения могут считаться основным фактором, изменяющим фармакокинетику леветирацетама, другие факторы, например, взаимовлияние лекарственных препаратов при совместном применении, должны также приниматься во внимание [80].

Леветирацетам достаточно хорошо распределяется в слюну, при этом создаваемая концентрация коррелирует с концентрацией в крови, что делает

слюну альтернативной биологической жидкостью для проведения неинвазивного лекарственного мониторинга леветирацетама [66, 105, 131]. Мониторинг леветирацетама в слюне у детей применялся в работе Weinstock A. и соавт. [189].

### **Заключение к Главе 1**

НС относится к часто встречающейся патологии у новорожденных, и особенно у недоношенных новорожденных. При этом в настоящее время для данной группы пациентов отсутствуют четкие, основанные на методах доказательной медицины, клинические рекомендации по проведению противосудорожной терапии. Представленный анализ литературы позволяет сделать вывод, что в связи с особенностями и вариабельностью фармакокинетики и фармакодинамики у недоношенных новорожденных изучение популяционной и индивидуальной фармакокинетики леветирацетама на основе данных ТЛМ у пациентов с разным гестационным и постнатальным возрастом необходимо для проведения эффективной и безопасной терапии НС и поиска оптимальных режимов дозирования препарата в этой особой популяции пациентов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Определение леветирацетама и вальпроевой кислоты в крови

Для проведения фармакокинетического исследования у недоношенных новорожденных с НС на кафедре общей и клинической фармакологии Медицинского Института РУДН были разработаны методы ВЭЖХ-УФ определения леветирацетама и вальпроевой кислоты в плазме крови.

Измерения концентраций проводили на жидкостном хроматографе «VarianProStarModel 410» (VARIAN, США). Хроматограммы анализировались с использованием программы GalaxieChromatographyDataSystem 1.9.302.952.

### 2.2 Фармакокинетическое исследование

В популяционный ФК-анализ были ретроспективно включены данные 86 недоношенных новорожденных с НС, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» (Москва): 45 получали внутривенно LEV (Кеппра®) в качестве противосудорожной терапии в период с января 2018 г. по май 2019 г и 41 получал внутривенно вальпроевую кислоту в период 2015–2016 гг., противосудорожная терапия проводилась под контролем ТЛМ.

У большинства пациентов пробы крови в ходе процедуры ТЛМ брались по стратегии пик-спад (до и сразу после окончания инфузии).

Постановка диагноза и обследования, ведение пациентов, назначение и введение препаратов, выбор и корректировка режимов дозирования, выбор схемы измерений для процедуры ТЛМ и отбор проб крови для измерений концентрации препаратов осуществлялись лечащими врачами-неонатологами и персоналом ОРИТ.

Дизайн: одноцентровое ретроспективное исследование фармакокинетики.

В ФК анализ включались данные пациентов, соответствующих следующим критериям отбора.

**Критерии включения:**

- диагноз недоношенность;
- диагноз НС;
- назначение противосудорожной терапии леветирацетамом (монотерапия) или вальпроевой кислотой по клиническим показаниям;
- наличие данных ТЛМ леветирацетама (монотерапия) или вальпроевой кислоты и клинических данных, необходимых для соответствующего фармакокинетического анализа.

**Критерии невключени:**

- наличие у новорожденного генетической патологии;
- наличие у новорожденного врожденной аномалии;
- рождение ребенка от ВИЧ-инфицированной матери.

### **2.3 Популяционное моделирование и оценка фармакокинетических параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных**

В программном обеспечении Rmetrics для расчета совместной плотности распределения параметров ФК модели используется непараметрический метод NPAG (Non-Parametric Adaptive Grid), который является усовершенствованием метода максимизации вероятности NPEM [85]. Суть итеративного метода NPAG заключается в определении последовательности трансформаций над полученной на предыдущей итерации функцией распределения параметров, стремящейся в пределе к оптимальной оценке функции распределения параметров на основе измерений концентрации. То есть, результирующая дискретная совместная функция распределения параметров ФК модели стремится к набору  $N$  поддерживающих точек в пространстве возможных значений параметров, каждой такой точке соответствует значение вероятности ее появления в популяции. Начав с априорной плотности распределения параметров модели, после

последовательности итераций алгоритм расчета сходится к оптимальной плотности распределения параметров, наилучшим образом соответствующей имеющимся измерениям концентрации [12]. Метод NPAAG использует последовательность адаптивно вычисляемых “сеток” (grids) в пространстве возможных значений параметров модели и уникальный алгоритм получения оценок максимального правдоподобия для каждой полученной поддерживающей точки [101].

Индивидуальные и популяционные ФК параметры леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных были оценены на основе Байесовского подхода с помощью программы NPAAG из программного обеспечения USC\*PACK (Pmetrics) [86]. При идентификации ФК параметров модели все измеренные концентрации препарата анализировались с весами, обратно пропорциональными дисперсии ошибки измерения [85]. Стандартная ошибка измерений концентрации моделировалась с помощью полинома 3 степени

$$(C_0 + C_1 \cdot [\text{концентрация}] + C_2 \cdot [\text{концентрация}]^2 + C_3 \cdot [\text{концентрация}]^3),$$

со значениями коэффициентов для леветирацетама  $C_0 = 0,1$ ;  $C_1 = 0,1$ ;  $C_2 = 0$ ;  $C_3 = 0$  и со значениями коэффициентов  $C_0 = 5,48$ ;  $C_1 = -0,034$ ;  $C_2 = 0,00061$ ;  $C_3 = 0$  для вальпроевой кислоты. Для концентраций вальпроевой кислоты выше 100 мкг/мл использовались скорректированные коэффициенты  $C_0 = 5,48$ ;  $C_1 = -0,05$ ;  $C_2 = 0,0004$ ;  $C_3 = 0$ .

У большинства пациентов для ФК анализа имелись только пары измерений концентраций в интервале дозирования по стратегии пик – спад, поэтому в качестве структурной была выбрана традиционная линейная однокамерная ФК модель с процессом нулевого порядка внутривенного поступления леветирацетама / вальпроевой кислоты в центральную камеру и процессом элиминации препарата первого порядка.

У разных пациентов число повторных измерений концентрации леветирацетама ранжировалось от 0 до 5 (Медиана = 1). Этих данных было недостаточно, чтобы идентифицировать параметры модели созревания (сигмоидная функция), учитывающей динамику клиренса и объема распределения леветирацетама у пациента, связанные с возрастом. Кроме того, в работе [91], в

которой сигмоидная функция использовалась для описания процесса созревания, постконцептуальный возраст, при котором клиренс леветирацетама достигает половины значения, типичного для взрослых пациентов, был оценен как 43,52 недели. Диапазон постконцептуального возраста в наших данных в большинстве случаев не превышал 45 недель, а порядка 40% повторных ТЛМ проводились с интервалом менее 2 недель от первой процедуры. Но учитывая быстрые ФК изменений в изучаемой популяции пациентов, данные ТЛМ леветирацетама при разных okazиях у одного пациента в нашей работе анализировались независимо. Число включенных в ФК анализ процедур ТЛМ вальпроевой кислоты у пациентов также было небольшим, и варьировалось от 1 до 7 (Медиана = 1). Поэтому данные ТЛМ вальпроевой кислоты при разных okazиях у одного пациента в нашей работе также анализировались независимо. Такой подход в ФК исследованиях у новорожденных допустим, поскольку в этой популяции изменения ФК параметров происходят очень быстро в связи с ростом и развитием органов и систем организма.

Основными оцениваемыми параметрами модели были константа скорости выведения ( $K_{el}$ , 1/ч) и кажущейся объем распределения центральной камеры ( $V$ , л). Линейная однокамерная модель использовалась ранее в популяционных ФК исследованиях леветирацетама у взрослых и детей в работах [42, 135, 175, 187].

Для двух изучаемых противосудорожных препаратов индивидуальные значения клиренса ( $CL$ , л/ч) были оценены как произведение индивидуальных Байесовских апостериорных оценок константы скорости выведения и объема распределения у пациента.

Индивидуальные значения основных ФК параметров леветирацетама ( $K_{el}$ ,  $V$ ,  $CL$ ) включались в анализ зависимостей от демографических, антропометрических и клинических характеристик пациента с помощью однофакторного и многофакторного линейного регрессионного анализа. В качестве потенциальных факторов использовались: пол, гестационный возраст (недель), постконцептуальный возраст (недель), постнатальный возраст (дней), масса тела (кг), сывороточный креатинин (мкмоль/л) и клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, расчет по формуле Шварца [38]) в день взятия пробы для ФК анализа (если

применимо). Поскольку большинство этих факторов сильно коррелированы (проверка с помощью оценки попарных непараметрических корреляционных коэффициентов Спирмена), в многофакторную модель включались только факторы, продемонстрировавшие максимально выраженную статистическую значимость при однофакторном анализе. В финальной модели в качестве фактора возраста использовался постконцептуальный возраст, поскольку он лучше, чем постнатальный возраст описывает физиологические изменения клиренса во времени [26].

## 2.4 Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics версия 26.0. Для представления описательной статистики количественных показателей использовали среднее, стандартное отклонение (СО) и/или медиану, квантили [Q1; Q3], минимальное и максимальное значения. Для демографических и клинических характеристик включенных в анализ пациентов выбор между параметрической или непараметрической описательной статистикой (среднее  $\pm$  СО или медиана и квантили [Q1; Q3]) делался на основе отклонения распределения соответствующего показателя от нормального закона (проверка с помощью критерия Стьюдента и/или графических методов). Для описания концентраций и ФК параметров использовалась комбинация основных параметрических и непараметрических статистик, а также дополнительно – коэффициент вариации (CV, %). Описательная статистика для значений концентрации включала также геометрические средние значения. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (долей в процентах) значений.

Программа GraphPad Prism 9.1.2 использовалась для построения графика распределения индивидуальных значений измеренных концентраций изучаемых противосудорожных препаратов.

Линейная регрессия использована для выявления статистически значимых ковариат, влияющих на оценки общего клиренса леветирацетама, константы

скорости элиминации и кажущегося объема распределения в изучаемой популяции пациентов.

Для оценки СКФ использовалась формула расчета клиренса креатинина (CLCr) Шварца:  $CLCr \text{ (мл/мин)} = k \times L / PCr$ , где:  $k$  — возрастной коэффициент пересчета (для недоношенных новорожденным — 0,33),  $L$  — рост (см),  $PCr$  — уровень креатинина в плазме крови (мг/дл) [38].

Для однофакторного регрессионного анализа статистическая значимость фактора считалась на уровне 10%, для остальных сравнений — на уровне 5%.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1 Характеристики исследуемой популяции недоношенных новорожденных, получавших терапию леветирацетамом

В популяционный ФК анализ были ретроспективно включены данные 45 недоношенных новорожденных с НС, подтвержденными с помощью непрерывного ЭЭГ-мониторинга, получавших внутривенно леветирацетам в качестве противосудорожной терапии. У этих пациентов было 203 измерения концентрации леветирацетама в ходе проведения 102 процедур ТЛМ. В большинстве случаев процедура ТЛМ проводилась по стратегии пик – спад: взятие проб крови в период ожидаемого максимума в конце внутривенной инфузии и в период ожидаемого минимума – остаточная концентрация перед следующим введением. У одного пациента значения концентрации 9,3–65,3 мкг/мл, измеренные в ходе одной процедуры ТЛМ, были исключены из ФК анализа, поскольку высокое максимальное значение не объяснялись ни клиническим состоянием пациента, ни предыдущими/последующими измерениями. Число включенных в ФК анализ процедур ТЛМ у пациентов было разным, варьировалось от 1 до 6 (Медиана = 2, [1; 3]).

Повторная процедура ТЛМ проводилась по решению лечащего врача. У 16 (35,6%) пациентов была проведена только одна процедура ТЛМ, у 17 (37,8%) пациентов

были доступны результаты 1 повторной процедуры ТЛМ. У остальных 12 (26,7%) пациентов число повторных ТЛМ варьировалось от 2 до 5. Из 56 повторных процедур ТЛМ, проведенных у 29 пациентов, интервал времени между первой и повторной процедурой ТЛМ варьировался от 4 до 114 дней (Таблица 2).

Таблица 2 – Описательная статистика для интервала времени (дней) между первой и повторной процедурой ТЛМ леветирацетама у включенных в анализ пациентов с числом ТЛМ больше 1

	N	Среднее	Стд. отклонение	Минимум	Максимум	Процентили (квантили)		
						Q1	Медиана	Q3
Интервал времени (дней) между первыми и повторными измерениями концентрации в ходе ТЛМ	56	26,6	23,21	4	114	9,5	21,0	36,8

На момент проведения процедуры ТЛМ включенные в ФК анализ пациенты получали монотерапию леветирацетамом внутривенно с интервалом дозирования 12 часов, суточные дозы в большинстве случаев были 30 мг/кг/сутки (85,1%), 20–25 мг/кг/сутки в 10,9%, 40–50 мг/кг/сутки – в 4,0% случаев, длительность инфузии была 0,5 часа во всех случаях.

У 45 включенных в ФК анализ пациентов гестационный возраст был от 22 до 36 недель, средний гестационный возраст –  $27,5 \pm 2,5$  недель, среди них 22 (49%) пациентов – глубоко недоношенные с гестационным возрастом менее 28 недель. 18 пациентов (40%) были женского, а 27 (60%) – мужского пола.

Другие демографические и клинические характеристики на момент проведения процедуры ТЛМ представлены в Таблице 3.

Процедура ТЛМ приблизительно в 30% случаев проводилась в первый месяц после рождения (постнатальный возраст не более 30 дней).

Постнатальный возраст ранжировался от 9 до 140 дней, постконцептуальный возраст – от 26 до 54 недель.

Таблица 3 – Описательная статистика для демографических и других клинических показателей, включенных в ФК анализ леветирацетама пациентов на момент проведения процедуры ТЛМ

Показатели	Статистические характеристики: Среднее±СО или медиана [Q1; Q3]
Постконцептуальный возраст, недель	33,9±3,9
Постнатальный возраст, дней	44,7±23,8
Масса тела, кг	1,6±0,4
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	56,4±17,3
Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	20,1 [16,8; 24,1]

У включенных в ФК анализ пациентов возможными причинами НС были церебральная ишемия у 32 (71,1%) пациентов, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС – у 12 (26,7%) пациентов, внутрижелудочковое кровоизлияние – у 10 (22,2%) пациентов, субэпидимальное кровоизлияние – у 10 (22,2%) пациентов (Таблица 4). Практически у всех пациентов присутствовали инфекционные заболевания (врожденные инфекции, пневмония, некротизирующий энтероколит).

Таблица 4 – Заболевания у недоношенных новорожденных, включенных в ФК анализ леветирацетама

Заболевания	n	%
Врожденные инфекции	37	82,2
Пневмония	43	95,6
Энтероколит	18	40,0
ГИП ЦНС	12	26,7
Церебральная ишемия	32	71,1
ВЖК	10	22,2
Субэпидемальное кровоизлияние	10	22,2

Число заболеваний у одного недоношенного новорожденного варьировало и в среднем составляло 3,8±0,9 (медиана 4, [3; 4]).

При неэффективности монотерапии леветирацетамом в дальнейшем 10 пациентам (22,2%) был добавлен второй противосудорожный препарат: 4

пациентам (8,9%) – леветирацетам и ГОМК, 5 пациентам (11,1%) – леветирацетам и фенобарбитал, 1 пациенту (2,2%) – леветирацетам и диазепам.

Летальные исходы произошли у 7 (15,6%) пациентов. Причинами смерти стали у 6 детей (13,3%) врожденная инфекция и пневмония, у 1 ребенка (2,2%) – внутримозговое кровоизлияние.

Из 45 пациентов, включенных в ФК анализ, контроль судорог с помощью леветирацетама был достигнут у 43 (95,6%), включая пять умерших детей. У двух (4,4%) умерших детей контроль над судорогами достигнут не был: у одного пациента с внутримозговым кровоизлиянием и одного пациента с врожденной инфекцией и пневмонией. Достижение контроля над судорогами было верифицировано ЭЭГ. Нежелательные побочные реакции, которые могли бы быть отнесены к терапии леветирацетамом, за время лечения в отделении реанимации и отделении неонатологии на фоне терапии леветирацетамом не отмечались.

Тридцать восемь (84,4%) детей было переведено из реанимации в неонатологическое отделение, где противосудорожная терапия была продолжена. 35 детей (92,1%) получали леветирацетам в монотерапии, 3 ребенка (7,9%) леветирацетам в комбинации с фенобарбиталом. В неонатологическом отделении леветирацетам назначался в тех же дозах, что и в реанимации, с переходом на пероральный прием с титрацией дозы на уменьшение. Всем детям проведена многоканальная ЭЭГ в динамике, по результатам которой принималось решение о снижении дозы леветирацетама при отсутствии признаков судорожной активности. Все 38 детей выписаны домой на поддерживающей противосудорожной терапии.

### **3.2 Анализ измеренных в ходе ТЛМ концентраций леветирацетама у недоношенных новорожденных**

На момент проведения процедуры ТЛМ включенные в ФК-анализ пациенты получали леветирацетам внутривенно дважды в день с интервалом дозирования 12 ч, суточные дозы в большинстве случаев (порядка 85%) были 30 мг/кг/сутки,

ранжировались от 20 до 50 мг/кг/сутки, длительность инфузии была 0,5 ч во всех случаях.

В Таблицах 5–6 представлены описательная статистика для индивидуальных значений концентраций леветирацетама, измеренных перед инфузией (остаточная концентрация) и в момент предполагаемого максимума концентрации после окончания инфузии (пиковая концентрация), в зависимости от получаемой суточной дозы у включенных в ФК-анализ пациентов.

Таблица 5 – Описательная статистика для измеренных после окончания инфузии значений концентрации леветирацетама (С<sub>тах</sub>, мкг/мл) в зависимости от суточной дозы (мг/кг/сутки)

Суточная доза, мг/кг/сутки	Среднее геометрическое	N	Стд. Отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
20	14,75	6	5,939	15,25	8,8	25,3
25	13,00	5	2,947	14,10	9,4	16,7
30	17,38	85	6,307	16,80	8,4	37,4
40	14,21	3	2,318	14,00	12,2	16,8
50	16,10	1	.	16,10	16,1	16,1

**Примечание.** Включены все измерения концентрации у пациентов, в том числе повторные.

Таблица 6 – Описательная статистика для измеренных непосредственно перед инфузией значений остаточной концентрации леветирацетама ( $C_{\min}$ , мкг/мл) в зависимости от суточной дозы (мг/кг/сутки)

Суточная доза, мг/кг/сутки	Среднее геометрическое	N	Стд. Отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
20	8,95	6	1,803	8,90	6,7	11,2
25	7,67	5	1,952	8,70	4,5	9,4
30	9,64	84	3,546	9,40	4,0	20,1
40	8,53	3	0,451	8,50	8,1	9,0
50	9,10	1	.	9,10	9,1	9,1

**Примечание.** Включены все измерения концентрации у пациентов, включая повторные.

На Рисунках 1–2 представлены распределения индивидуальных значений концентраций леветирацетама, измеренных перед инфузией и после окончания инфузии, в зависимости от полученной суточной дозы у включенных в ФК анализ пациентов (без учета измерения 65,3 мкг/мл для максимальной концентрации при получении пациентом суточной дозы 20 мг/кг/сутки). Горизонтальной чертой на графиках показано геометрическое среднее значение.

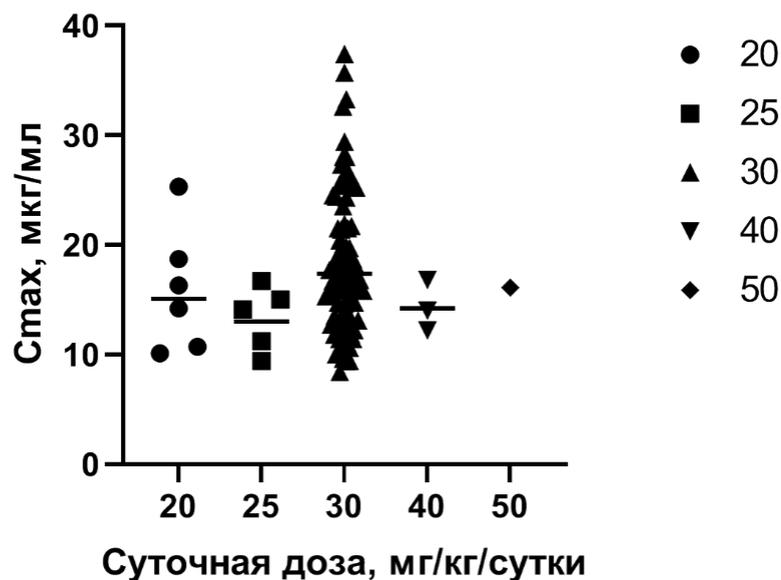


Рисунок 1 – Измеренные после окончания инфузии значения концентрации леветирацетама ( $C_{\max}$ ) в зависимости от суточной дозы (мг/кг/сутки)

В Таблицах 5–6 и на Рисунках 1–2 видна значительная межиндивидуальная ФК-вариабельность леветирацетама, при этом уровень максимальной концентрации в конце инфузии и уровень остаточной концентрации достаточно трудно адекватно предсказывать по вводимой (нормированной на кг массы тела) дозе. Так для значений максимальной концентрации для режима дозирования 30 мг/кг/сутки с длительностью инфузии 0,5 часа коэффициент вариабельности был оценен как 34,3% (от 8,4 до 37,4 мкг/мл), а для остаточной концентрации – 35,3% (от 4,0 до 20,1). Для отношений концентрация/полученная доза коэффициент вариации был оценен как  $CV=53,5\%$ . Хотя остальные суточные дозы получали только от 1 до 6 пациентов, на Рисунках 1–2 заметен значительный “перекрест” индивидуальных значений концентраций между дозами. Без проведения измерений концентрации препарата в крови невозможно подобрать пациенту режим дозирования, обеспечивающий с высокой вероятностью создаваемые в интервале дозирования концентрации в пределах желаемого диапазона.

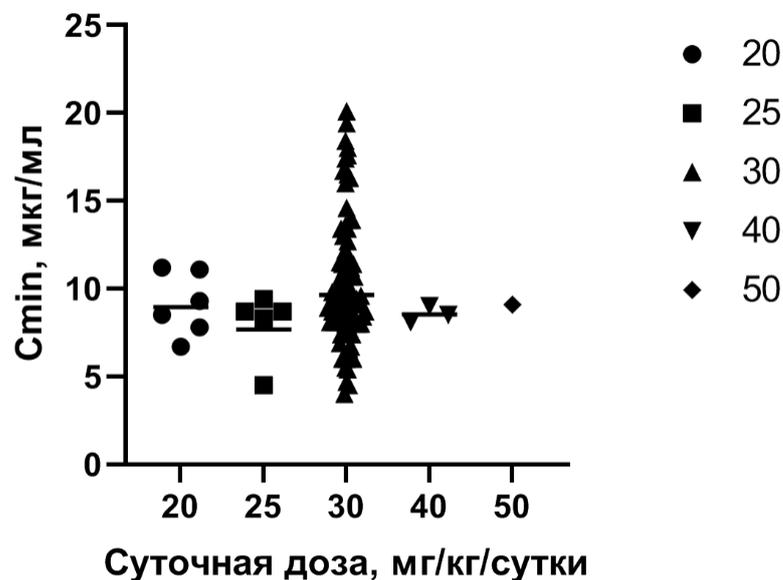


Рисунок 2 – Измеренные непосредственно перед инфузией значения остаточной концентрации леветирацетама ( $C_{\min}$ ) в зависимости от суточной дозы (мг/кг/сутки)

### 3.3 Популяционное моделирование фармакокинетики леветирацетама в популяции недоношенных новорожденных

На основе Байесовского подхода и измерений ТЛМ с помощью программы NPAG были рассчитаны оценки максимального правдоподобия для распределений ФК параметров леветирацетама в популяции недоношенных новорожденных (см. Рисунок 3). Режимы дозирования, измеренные концентрации и оцененные индивидуальные значения ФК параметров пациентов, включенных в фармакокинетический анализ, представлены в приложении в Таблицах 23–24. Описательная статистика для оцененных популяционных ФК параметров леветирацетама в популяции недоношенных новорожденных представлена в Таблицах 7–8.

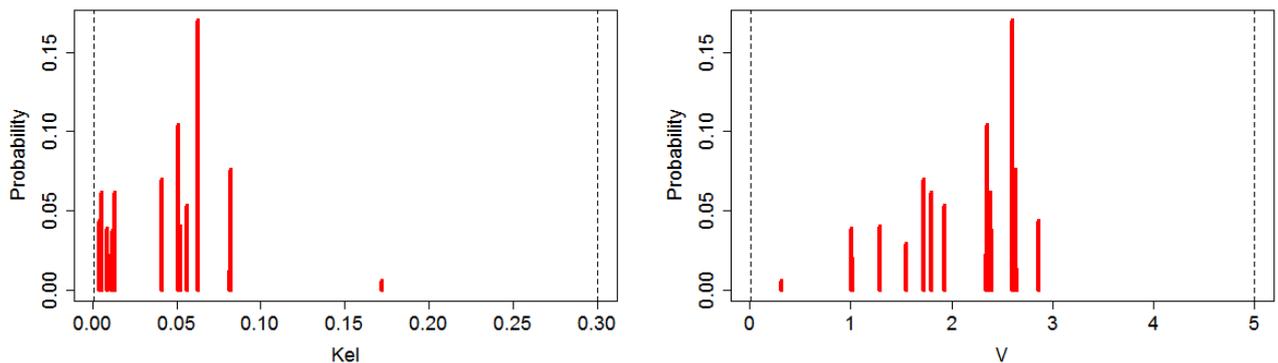


Рисунок 3 – Маргинальные распределения значений ФК параметров леветирацетама (линейная однокамерная ФК модель) в популяции недоношенных новорожденных, оцененные с помощью Байесовского подхода (программа NPAG)

Таблица 7 – Описательная статистика для популяционных ФК параметров леветирацетама (линейная однокамерная модель) в популяции недоношенных новорожденных (программа NPAG)

ФК-параметры	Статистические характеристики					
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации, %	Q1	Медиана	Q3
Ke1, 1/ч	0,044	0,028	63,4	0,012	0,051	0,062
V, л	2,22	0,52	23,6	1,81	2,38	2,61

Исходная “сетка” состояла из 2129 точек в пространстве параметров ФК модели. С помощью программы NPAG была рассчитана совместная плотность распределения параметров на 18 поддерживающих точках (см. Рисунок 3). Полученные оценки индивидуальных средних значений основных ФК параметров использовались для расчета остальных ФК параметров пациента, описательная статистика для которых представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Описательная статистика для популяционных ФК параметров леветирацетама в популяции недоношенных новорожденных, рассчитанных для линейной однокамерной модели

ФК параметры	Статистические характеристики					
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации, %	Q1	Медиана	Q3
T <sub>1/2</sub> , ч	26,47	25,51	96,3	11,17	14,03	29,88
CL, л/ч	0,103	0,062	60,2	0,048	0,118	0,160
CL, л/ч/кг	0,066	0,038	57,6	0,031	0,073	0,097
CL, мл/мин/кг	1,11	0,63	57,3	0,52	1,22	1,62
V, л/кг	1,49	0,39	25,9	1,21	1,49	1,69

Для основных ФК параметров в популяции недоношенных новорожденных наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность, коэффициент

вариации достигал 96,3%, что свидетельствует в пользу процедуры ТЛМ для индивидуализации противосудорожной терапии леветирацетамом.

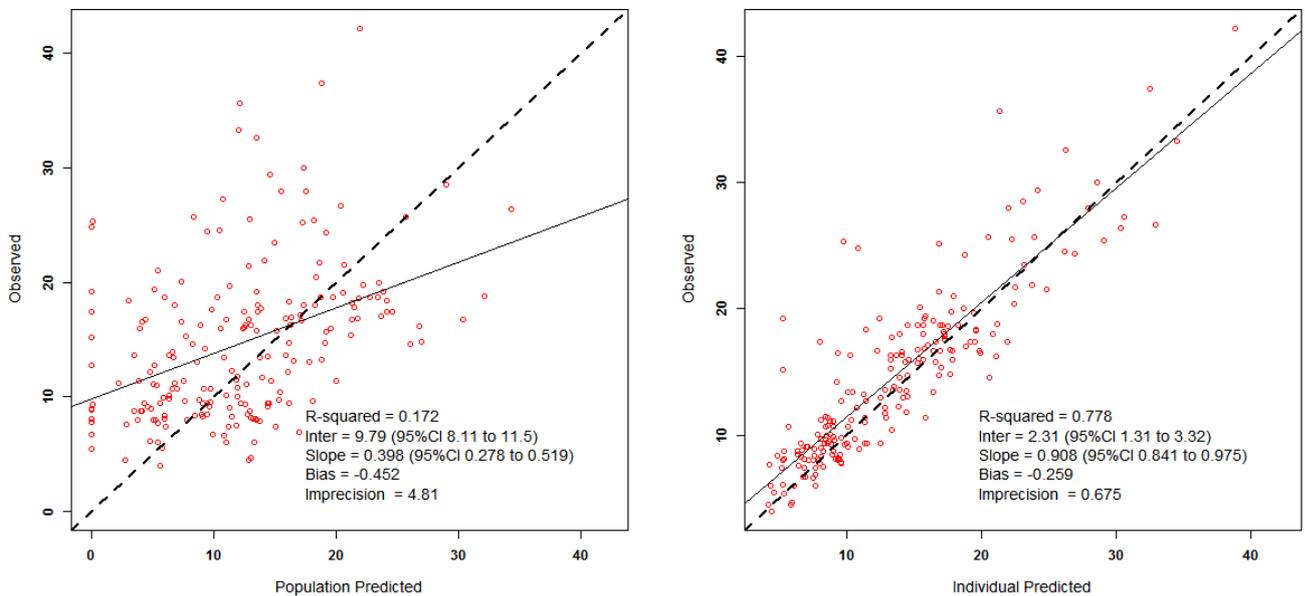


Рисунок 4 – Соотношение предсказанных по модели и измеренных значений концентрации леветирацетама

1. (слева) предсказанные значения на основе популяционных средних значений;
2. (справа) предсказанные значения на основе оцененных индивидуальных ФК параметров.

Рисунок 4 демонстрирует низкое качество прогноза измеренных значений концентрации леветирацетама на основе средних популяционных значений ФК параметров (левый график). Видно, что для такого предсказания ошибка растет с ростом значений концентрации, при этом наблюдается систематическая ошибка (bias) в сторону занижения концентраций при прогнозе по модели. На основе средних популяционных значений удастся описать только 17,2% общей вариации данных (R-squared). Качество прогноза по модели на основе индивидуальных оценок ФК параметров значительно улучшается (правый график): удастся описать 77,8% общей вариабельности данных, уменьшается и систематическая ошибка (bias). Наклон регрессионной прямой (slope) приближается к 1 (к пунктирной линии идентичности). Это свидетельствует в пользу персонализации терапии

леветирацетамом недоношенным новорожденным с НС на основе ФК моделирования и данных ТЛМ.

### **3.4 Анализ влияния ковариат на фармакокинетические параметры леветирацетама в популяции недоношенных новорожденных**

Оцененные индивидуальные значения ФК параметров леветирацетама у недоношенных новорожденных использовались для выявления ковариат, значимо влияющих на эти оценки. Для этого проводился однофакторный и многофакторный линейный регрессионный анализ для ФК параметров:  $K_{el}$ ,  $V$  и общего клиренса (CL).

Результаты расчета корреляции Спирмена между основными потенциальными анализируемыми ковариатами пациента приведены в Таблице 9. Для многих ковариат наблюдается выраженная и статистически значимая корреляция, что ограничивает возможности разработки многофакторной линейной регрессионной модели для прогноза индивидуальных значений основных ФК параметров по характеристикам пациента.

Таблица 9 – Корреляционный коэффициент Спирмена между основными потенциальными ковариатами пациентов

		Постнаталь- ный возраст, дней	Гестационный возраст, недель	Постконцеп- туальный возраст, недель	Масса тела на момент измерения, кг	Креатинин, мкмоль/л	Клиренс креатинина на момент измерения, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
ро Спирмена	Постнатальный возраст, дней	1,000	-0,203*	0,716**	0,277**	-0,403**	0,379**
			0,042	0,000	0,005	0,000	0,000
	Гестационный возраст, недель	-0,203*	1,000	0,437**	0,516**	-0,075	0,209*
		0,042		0,000	0,000	0,458	0,036
	Постконцептуальный возраст, недель	0,716**	0,437**	1,000	0,632**	-0,340**	0,435**
		0,000	0,000		0,000	0,001	0,000
	Масса тела на момент измерения, кг	0,277**	0,516**	0,632**	1,000	-0,162	0,357**
		0,005	0,000	0,000		0,105	0,000
	Креатинин на момент измерения, мкмоль/л	-0,403**	-0,075	-0,340**	-0,162	1,000	-0,942**
		0,000	0,458	0,001	0,105		0,000
	Клиренс креатинина на момент измерения, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0,379**	0,209*	0,435**	0,357**	-0,942**	1,000
		0,000	0,036	0,000	0,000	0,000	
	N	101	101	101	101	101	101

Примечание. \* – Корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя). \*\* – Корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).

Таблица 10 – Однофакторный регрессионный анализ для ФК параметра константы скорости элиминации леветирацетама и основных ковариат

**Kel, 1/ч**

Ковариата	Нестандартизованные коэффициенты		t	P-значение	95,0% доверительный интервал для В	
	В	Стд. Ошибка			Нижняя граница	Верхняя граница
Масса тела на момент измерения, кг	0,012	0,006	2,210	0,029	0,001	0,023
Постконцептуальный возраст, недель	0,002	0,001	3,662	0,000	0,001	0,004

Зависимость от постконцептуального возраста статистически значимая ( $p < 0,001$ ), но объясняет только 12% общего разброса значений константы скорости элиминации леветирацетама (Таблица 10).

Зависимость от массы тела (Таблица 10) на момент измерения концентрации леветирацетама ( $p = 0,029$ ) объясняет только порядка 4,7% общего разброса значений показателя Kel.

Возможно, наличие выраженной корреляции между ковариатами приводило к тому, что масса тела, статистически значимая в однофакторном анализе, теряла значимость при включении в многофакторную модель. Многофакторная регрессионная модель с включением постконцептуального возраста и массы тела в качестве ковариат также объясняла только 12% разброса значений показателя Kel леветирацетама, как и однофакторная модель с постконцептуальным возрастом.

Таблица 11 – Однофакторный регрессионный анализ для ФК параметра кажущийся объем распределения (V, л) леветирацетама и массы тела на момент ТЛМ

V, л

Ковариата	Нестандартизованные коэффициенты		t	P-значение	95,0% доверительный интервал для B	
	B	Стд. Ошибка			Нижняя граница	Верхняя граница
Масса тела на момент измерения, кг	0,467	0,097	4,810	0,000	0,275	0,660

Высоко статистически значимая ( $p < 0,001$ ) регрессионная зависимость кажущегося объема распределения, выраженного в литрах, от массы тела объясняет порядка 19% общего разброса значений этого ФК параметра леветирацетама.

После нормирования значений объема распределения на массу тела пациента в однофакторном регрессионном анализе наблюдалась статистически значимая ( $p < 0,001$ ) зависимость показателя V (л/кг) от постконцептуального возраста (13,3% разброса данных) и от массы тела (38,6% разброса данных) (Таблица 12). При использовании многофакторного регрессионного анализа статистическая значимость постконцептуального возраста пропадает.

Таблица 12 – Однофакторный регрессионный анализ для ФК параметра кажущийся объем распределения (V, л/кг) леветирацетама и постконцептуального возраста / массы тела на момент ТЛМ

V, л/кг

Ковариата	Нестандартизованные коэффициенты		t	P-значение	95,0% доверительный интервал для B	
	B	Стд. Ошибка			Нижняя граница	Верхняя граница
Масса тела на момент измерения, кг	-0,570	0,072	-7,890	0,000	-0,713	-0,426
Постконцептуальный возраст, недель	-0,041	0,011	-3,889	0,000	-0,062	-0,020

Регрессия общего клиренса леветирацетама (CL, л/ч) от массы тела пациента ( $p=0,001$ ) объясняла порядка 10% разброса значений CL. Постконцептуальный возраст, статистически значимый в однофакторном регрессионном анализе ( $p=0,007$ ), объяснял порядка 7,0% разброса значений CL леветирацетама (Таблица 13). Статистически значимая линейная регрессионная зависимость от клиренса креатинина и сывороточного креатинина ( $p=0,047$ ) объясняла порядка 3-4% общей вариации значений CL леветирацетама.

Таблица 13 – Однофакторный регрессионный анализ для ФК параметра общий клиренс (CL, л/ч) леветирацетама и постконцептуального возраста / массы тела / клиренса креатинина и сывороточного креатинина на момент ТЛМ

CL, л/ч

Ковариата	Нестандартизованные коэффициенты		t	P-значение	95,0% доверительный интервал для B	
	B	Стд. Ошибка			Нижняя граница	Верхняя граница
Постконцептуальный возраст, недель *	0,004	0,002	2,731	0,007	0,001	0,007
Масса тела на момент измерения, кг *	0,046	0,014	3,267	0,001	0,018	0,074
Клиренс креатинина на момент измерения, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> *	0,001	0,001	2,015	0,047	0,000	0,003
Креатинин, мкмоль/л	-0,0007	0,000	-2,011	0,047	-0,0014	0,00001

При включении в многофакторный регрессионный анализ трех отмеченных “звездочками” в Таблице 13 ковариат клиренс креатинина и постконцептуальный возраст теряли статистическую значимость, и такая многофакторная модель объясняла не более 12% вариации общего клиренса.

Проведенный анализ линейных регрессионных зависимостей индивидуальных ФК параметров леветирацетама от ковариат показал, что наиболее выраженная зависимость наблюдается от массы тела пациента. Как было показано, параметры элиминации леветирацетама у недоношенных новорожденных зависят от показателя почечной функции (клиренса креатинина) и

в большей степени от постконцептуального возраста пациента, чем от постнатального возраста пациента, хотя значительная вариабельность наблюдается и внутри возрастного диапазона. Эта значительная межиндивидуальная ФК вариабельность приводит к тому, что оцененные линейные регрессионные зависимости ФК параметров леветирацетама от ковариат пациента могут описать лишь малую часть общего разброса этих ФК параметров. В нашем исследовании не удалось идентифицировать адекватную регрессионную модель, которую можно было бы использоваться в клинической практике для корректного прогноза индивидуальных значений ФК параметров пациента на основе значений его ковариат. Результаты показывают, что расчет дозы с учетом регрессионной зависимости от клиренса креатинина и массы тела пациента не позволяет оптимизировать режим дозирования леветирацетама большинству недоношенных новорожденных. Персонализация противосудорожной терапии леветирацетамом у недоношенных новорожденных возможна на основе популяционного ФК моделирования по измерениям концентрации леветирацетама в крови в ходе ТЛМ. Идентифицированные оценки индивидуальных ФК параметров могут быть базой для расчета оптимального режима дозирования, то есть дозы, продолжительности инфузии, частоты дозирования, позволяющих поддерживать концентрации леветирацетама в крови в выбранном терапевтическом диапазоне.

В клинических исследованиях препаратов, в основном выводящихся почечным путем, у новорожденных принята стратификация доношенные/недоношенные и по возрасту, поскольку фармакокинетические и фармакодинамические параметры могут значительно различаться в этих подгруппах пациентов. Временная точка 33 недели ГВ/ПКВ может рассматриваться как точка отсечения для завершения формирования клубочкового аппарата почек и, следовательно, может отражать возможность почечной элиминации препарата [51]. То есть, период недоношенности может быть условно разделен на две части: менее и более 33 недель. В Таблице 14 представлена описательная статистика ФК показателей по подгруппам данных, относящихся к разным категориям постконцептуального возраста.

Полученные результаты хорошо согласуются с представленными ранее в литературе тенденциями изменений ФК параметров, связанными с процессом созревания органов и систем организма. Средние значения, и еще в большей степени медианные значения, скорости клубочковой фильтрации и общего клиренса леветирацетама, несколько больше, а объема распределения и времени полувыведения несколько меньше, когда измерения концентрации относятся к постконцептуальному возрасту  $\geq 33$  недель. Однако внутри возрастных групп наблюдается значительная межиндивидуальная вариабельность, особенно выраженная для клиренса и времени полувыведения леветирацетама (от 50 до 110%).

Таблица 14 – Описательная статистика для скорости клубочковой фильтрации, клиренса леветирацетама, объема распределения, периода полувыведения, оцененных по измерениям концентрации, соответствующих постконцептуальному возрасту (ПКВ) меньше 33 недель против 33 недель и более

Постконцептуальный возраст		CLCr, мл/мин/1,73 м2	CL, л/ч	T <sub>1/2</sub> , ч	V, л/кг	CL, л/ч/кг
ПКВ < 33 недели, N = 46	Среднее	19,89	0,080	29,94	1,62	0,060
	СО	8,751	0,0543	24,502	0,417	0,0381
	Q1	15,72	0,040	12,03	1,31	0,028
	Медиана	17,62	0,062	24,20	1,67	0,051
	Q3	21,46	0,139	31,51	1,92	0,099
ПКВ $\geq$ 33 недели, N = 55	Среднее	24,02	0,121	23,57	1,38	0,071
	СО	9,131	0,0624	26,191	0,323	0,0376
	Q1	18,04	0,060	10,76	1,17	0,036
	Медиана	22,33	0,134	12,22	1,42	0,086
	Q3	26,49	0,167	26,76	1,56	0,097

Считается, что риск возрастает, когда препарат получают недоношенные новорожденные с постконцептуальным возрастом менее 33 недель. Гестационный возраст при рождении и объем распределения препарата обратно коррелированы. Поскольку процесс почечного созревания определяется и ПКВ, и постнатальным возрастом, оба этих параметра нужно учитывать при оценке возможности почечной элиминации препарата. ФК исследования могут помочь в изучении процесса созревания в терминах распределение и клиренса препарата у новорожденных без

экстраполяции данных, полученных у взрослых и детей старшего возраста. Однако ответ на терапию в терминах эффективности и/или токсичности может отличаться у разных возрастных групп. У новорожденных объем распределения больше и степень связывания с белками меньше, что может влиять на активность препарата в месте действия. Ответ в тканях места действия может также зависеть от статуса созревания.

### **3.5 Анализ фармакокинетики вальпроевой кислоты по данным ТЛМ в популяции недоношенных новорожденных**

В популяционный ФК анализ вальпроевой кислоты были ретроспективно включены данные 41 недоношенного новорожденного с НС, подтвержденным с помощью непрерывного ЭЭГ-мониторинга, получавших внутривенно вальпроевую кислоту (Конвулекс). У этих пациентов возможными причинами НС были: церебральная ишемия у 33 (80,5%) пациентов, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС – у 11 (26,8%) пациентов, внутрижелудочковое кровоизлияние – у 10 (24,4%) пациентов, субэпендимальное кровоизлияние – у 10 (24,4%) пациентов. У большинства пациентов были инфекционные заболевания (врожденные инфекции, пневмония, некротизирующий энтероколит). У этих пациентов было 127 измерения концентрации вальпроата в ходе проведения 64 процедур ТЛМ. В большинстве случаев процедура ТЛМ проводилась по стратегии пик–спад: взятие проб крови в период ожидаемого максимума в конце внутривенной инфузии и в период ожидаемого минимума – остаточная концентрация перед следующим введением. Число включенных в ФК анализ процедур ТЛМ у пациентов было разным, варьировалось от 1 до 7 (Медиана = 1, [1; 2]).

На момент проведения процедуры ТЛМ включенные в ФК анализ пациенты получали вальпроевую кислоту внутривенно с интервалом дозирования 8-12 часов, суточные дозы были от 30 до 70 мг/кг/сутки (медиана 40), длительность инфузии была около часа во всех случаях.

У 41 включенных в ФК-анализ пациентов гестационный возраст был от 23 до 36 недель, средний гестационный возраст –  $29,4 \pm 3,3$  (медиана 29) недель, среди них 13 (31,7%) пациентов – глубоко недоношенные с гестационным возрастом менее 28 недель. Двадцать (20) пациентов (48,8%) были женского, а 21 (51,2%) пациент – мужского пола.

Другие демографические и клинические характеристики на момент проведения процедуры ТЛМ представлены в Таблице 15.

Постнатальный возраст ранжировался от 11 до 87 дней, постконцептуальный возраст – от 29,4 до 47,3 недель.

Таблица 15 – Описательная статистика для демографических и других клинических показателей, включенных в ФК анализ вальпроевой кислоты пациентов на момент проведения процедуры ТЛМ

Показатели	Статистические характеристики: Среднее $\pm$ СО
Постконцептуальный возраст, недель	35,8 $\pm$ 4,1
Постнатальный возраст, дней	42,7 $\pm$ 16,4
Масса тела, кг	2,0 $\pm$ 0,9

На Рисунках 5–6 представлены распределения индивидуальных значений концентраций вальпроевой кислоты, измеренных перед инфузией и после окончания инфузии, в зависимости от полученной суточной дозы у включенных в ФК анализ пациентов. Горизонтальной чертой на графиках показано геометрическое среднее значение.

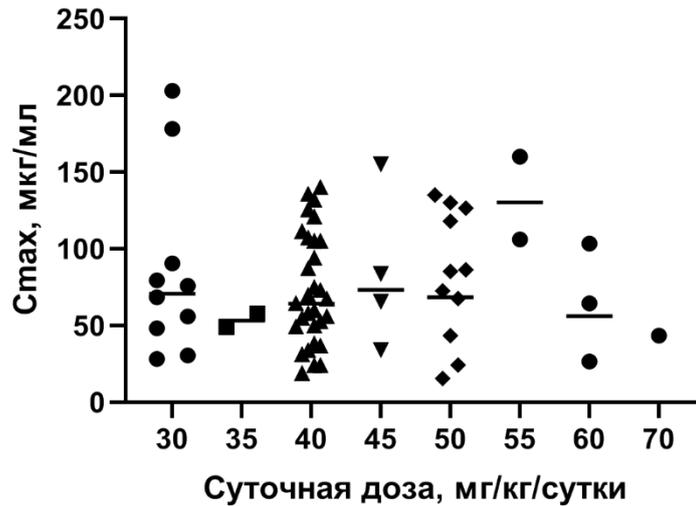


Рисунок 5 – Измеренные после окончания инфузии значения концентрации вальпроата ( $C_{max}$ ) в зависимости от суточной дозы (мг/кг/сутки)

На Рисунках 5–6 видна значительная межиндивидуальная ФК-вариабельность измерений концентрации препарата в крови в интервале дозирования в зависимости от вводимой (нормированной на кг массы тела) дозы. Для отношений концентрация/полученная доза коэффициент вариации был оценен как 62–75%. На рисунках заметен значительный “перекрест” индивидуальных значений концентраций между дозами. Без проведения ТЛМ невозможно предсказать уровень концентрации вальпроата в крови пациента при получении определенного режима дозирования и быть уверенными, что концентрации не выходят за пределы желаемого диапазона, среднего или индивидуального.

В наблюдаемый разброс значений концентраций вальпроевой кислоты при получении недоношенными новорожденными с НС режима дозирования вальпроевой кислоты, назначенного лечащим врачом, в том числе, вклад вносит совместное применение меропенема в 20 случаях проведения ТЛМ. Известно, что меропенем может значительно снижать концентрации вальпроевой кислоты при сочетанном получении этих препаратов. Более подробно вопрос этого ФК-взаимовлияния будет рассмотрен в соответствующем разделе.

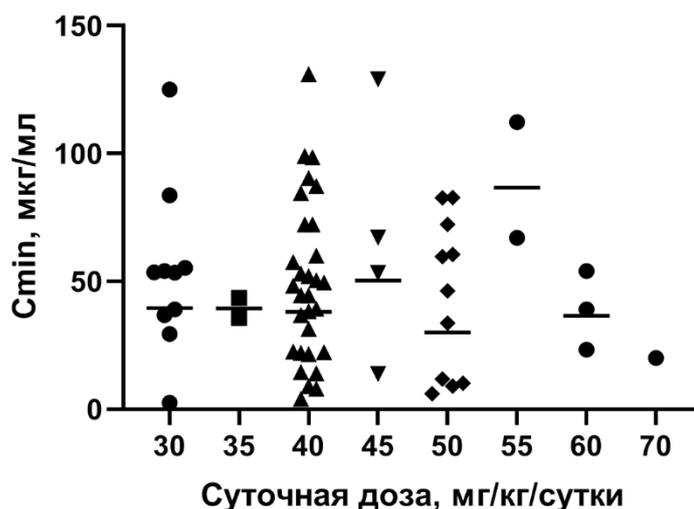


Рисунок 6 – Измеренные перед началом инфузией значения остаточной концентрации вальпроевой кислоты ( $C_{min}$ ) для различных получаемых пациентом суточных доз (мг/кг/сутки)

С помощью программы NPAG по данным ТЛМ были получены оценки максимального правдоподобия для ФК параметров вальпроевой кислоты и их распределений для линейной однокамерной модели. Несмотря на упоминание в литературе нелинейности ФК поведения вальпроевой кислоты (снижение связывания с белками плазмы с повышением концентрации препарата, в некоторых случаях более чем пропорциональное увеличение несвязанной концентрации с ростом дозы), в практических приложениях и при невозможности измерения свободной фракции препарата в крови, традиционная однокамерная линейная модель часто используется при популяционном моделировании фармакокинетики вальпроата [116].

У одного пациента значение пиковой концентрации 275 мкг/мл и соответствующее значение остаточной концентрации были исключены из ФК анализа, поскольку такое высокое максимальное значение не объяснялись ни клиническим состоянием пациента, ни предыдущими/последующими измерениями у этого пациента.

Данные ТЛМ пациентов, полученные в ходе различных процедур ТЛМ (при разных случаях, 125 измерений концентрации вальпроевой кислоты) анализировались независимо.

Оцененные на основе традиционной линейной однокамерной модели по данным ТЛМ маргинальные распределения значений ФК параметров вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных представлены на Рисунке 7. Описательная статистика для оцененных популяционных ФК параметров вальпроевой кислоты в популяции новорожденных представлена в Таблицах 16–17.

Начиная с “сетки” в пространстве ФК параметров выбранной модели, состоящей из 2129 точек, с помощью программы NPAG была рассчитана дискретная совместная плотность распределения на 38 поддерживающих точках, оцененные вероятности их появления в изучаемой популяции недоношенных новорожденных представлены на Рисунке 7).

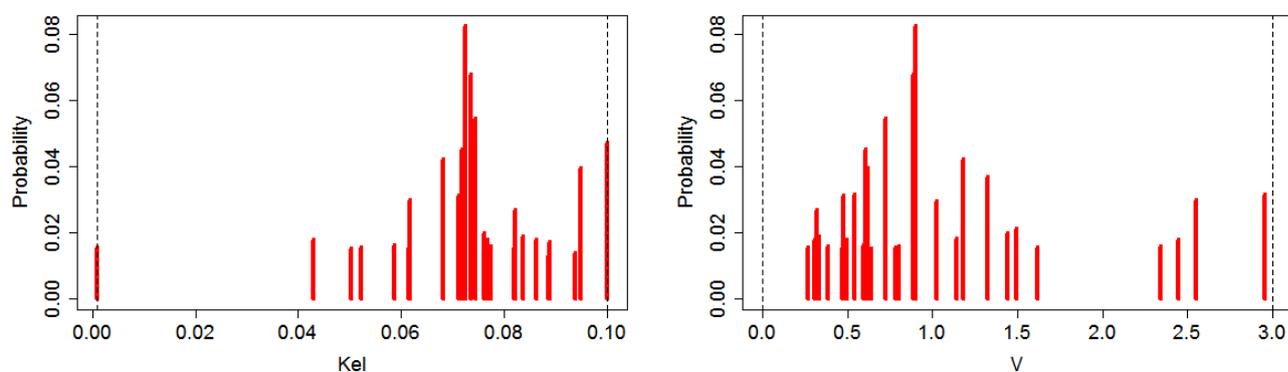


Рисунок 7 – Маргинальные распределения значений ФК параметров вальпроевой кислоты (линейная однокамерная ФК модель) в популяции недоношенных новорожденных, оцененные с помощью Байесовского подхода (программа NPAG)

Таблица 16 – Описательная статистика для популяционных ФК параметров вальпроевой кислоты (линейная однокамерная модель) в популяции недоношенных новорожденных, оцененных с помощью Байесовского подхода (программа NPAG)

ФК-параметры	Статистические характеристики					
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации, %	Q1	Медиана	Q3
Ke1, 1/ч	0,063	0,028	44,4	0,043	0,075	0,077
V, л	0,986	0,657	66,5	0,540	0,894	1,180

Полученные оценки индивидуальных средних значений ФК параметров использовались для расчета остальных ФК параметров пациента, описательная статистика для которых представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Описательная статистика для популяционных ФК параметров вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных, рассчитанных для линейной однокамерной модели

ФК параметры	Статистические характеристики					
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации, %	Q1	Медиана	Q3
T <sub>1/2</sub> , ч	18,01	18,75	104,1	9,00	9,64	16,12
CL, л/ч	0,065	0,061	77,3	0,024	0,054	0,081
CL, л/ч/кг	0,033	0,025	59,0	0,013	0,026	0,042
CL, мл/мин/кг	0,546	0,420	60,7	0,217	0,429	0,697
V, л/кг	0,52	0,31	59,6	0,30	0,46	0,61

Для оценок ФК параметров в изучаемой популяции недоношенных новорожденных наблюдалась выраженная межиндивидуальная вариабельность с максимальным значением коэффициента вариации 104,1%. Это говорит о необходимости использования процедуры ТЛМ для персонализации противосудорожной терапии вальпроатом в этой популяции пациентов. Рутинное использование процедуры ТЛМ для индивидуализации терапии вальпроевой

кислотой было рекомендовано Международной лигой по борьбе с эпилепсией [132].

В работе также были оценены ФК параметры вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных при исключении измерений концентрации, полученных на фоне или после завершения терапии меропенемом. В эту оценку (Таблица 18) вошли данные 35 процедур ТЛМ (70 измерений концентрации вальпроевой кислоты) при получении суточной дозы вальпроевой кислоты 30–60 мг/кг. Наблюдалась тенденция назначения более высоких доз вальпроевой кислоты в период совместной терапии с меропенемом.

Таблица 18 – Описательная статистика для популяционных ФК параметров вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных с исключением данных ТЛМ, полученных на фоне терапии меропенемом

ФК параметры	Статистические характеристики					
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации, %	Q1	Медиана	Q3
Ke1, 1/ч	0,064	0,028	43,8	0,043	0,072	0,084
V, л	0,82	0,57	69,5	0,48	0,64	1,04
T <sub>1/2</sub> , ч	16,32	15,62	95,7	8,28	9,65	16,12
CL, л/ч	0,054	0,048	77,3	0,023	0,039	0,081
CL, л/ч/кг	0,026	0,018	88,9	0,011	0,022	0,035
CL, мл/мин/кг	0,434	0,303	69,8	0,185	0,374	0,575
V, л/кг	0,40	0,20	50,0	0,29	0,32	0,50

Как и в случае леветирацетама, Рисунок 8 демонстрирует низкие показатели качества прогноза измерений концентрации вальпроевой кислоты в крови на основе средних популяционных значений ФК параметров (левый график): удается описать только 12,6% общей вариации данных (R-squared), наклон регрессионной прямой значительно отличается от линии идентичности X=Y. Качество прогноза по модели на основе индивидуальных оценок ФК параметров значительно улучшается (правый график): удается описать 99,5% общей вариабельности

данных, систематическая ошибка (bias) значительно уменьшается. Регрессионная прямая практически совмещается с линией идентичности (показана пунктиром).

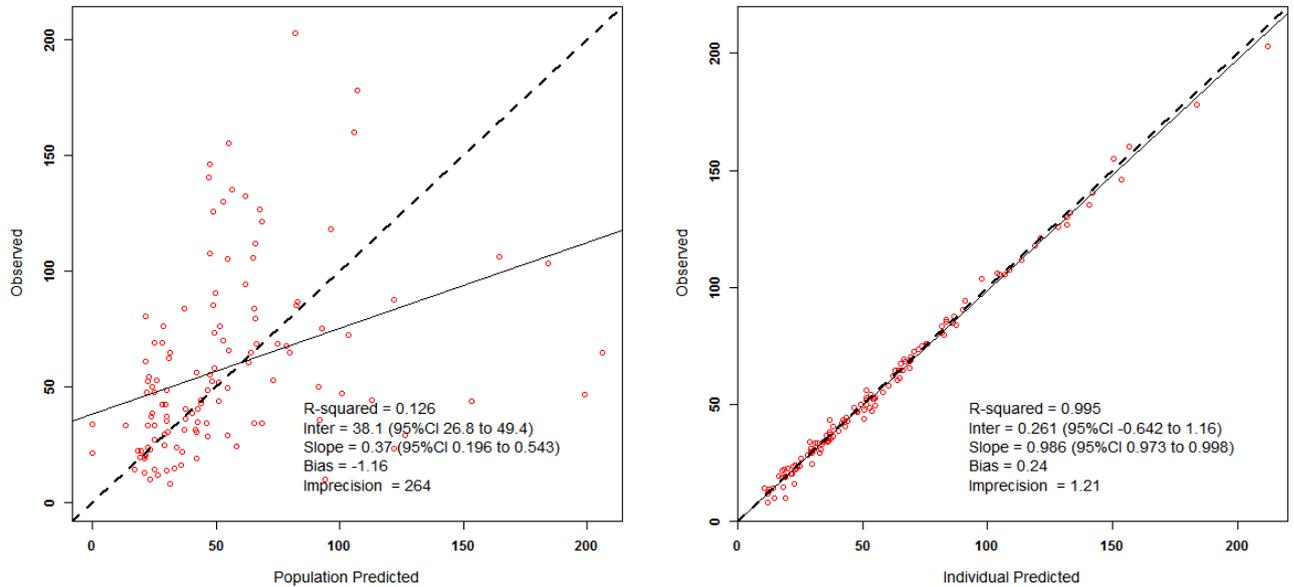


Рисунок 8 – Соотношение предсказанных по модели и измеренных значений концентрации вальпроевой кислоты

1. (слева) предсказанные значения на основе популяционных средних значений;
2. (справа) предсказанные значения на основе оцененных индивидуальных значений.

Это – аргумент за использование индивидуализации дозирования на основе данных ТЛМ и популяционного ФК моделирования в популяции недоношенных новорожденных.

### 3.6 Использование данных ТЛМ вальпроевой кислоты для выявления потенциальных фармакокинетических лекарственных взаимодействий в популяции новорожденных

В литературе есть много свидетельств быстрого снижения уровней вальпроевой кислоты в плазме крови пациентов при сочетанной терапии с карбапенемными антибиотиками [69, 110, 127, 192, 194], в том числе меропенемом.

В работе в анализ ФК взаимовлияния вальпроевой кислоты и меропенема были ретроспективно включены данные ТЛМ 41 недоношенного новорожденного, получавших терапию вальпроевой кислотой для лечения НС. У этих пациентов были оценены индивидуальные значения ФК параметров вальпроевой кислоты, относящиеся к каждой из процедур ТЛМ. Некоторые из этих пациентов также получали меропенем: 35 процедур ТЛМ на фоне получения только вальпроевой кислоты, 20 процедур ТЛМ при получении вальпроевой кислоты и меропенема в сочетании, 8 процедур ТЛМ при получении вальпроевой кислоты после завершения терапии меропенемом (от 2 до 36 дней после отмены меропенема). Дозы меропенема ранжировались от 40 до 120 мг/кг/сутки.

Хотя размер выборки слишком маленький для проведения формальных статистических сравнений, на Рисунках 9–10 видно, что средние концентрации вальпроевой кислоты (пиковые и остаточные) значительно снижаются до субтерапевтических уровней в период совместного лечения меропенемом (в среднем на  $72,7 \pm 12,3\%$ ), а затем средние уровни вальпроевой кислоты постепенно возвращаются к исходным значениям. Снижения концентрации были от 40 до 93%, что также говорит о необходимости ТЛМ для соответствующей корректировки режима дозирования.

Описательная статистика для измеренных концентраций вальпроевой кислоты по подгруппам приведена в Таблице 19. Крайне ограниченное число процедур ТЛМ после завершения терапии меропенемом не позволило оценить динамику и временные рамки восстановления уровней вальпроевой кислоты.

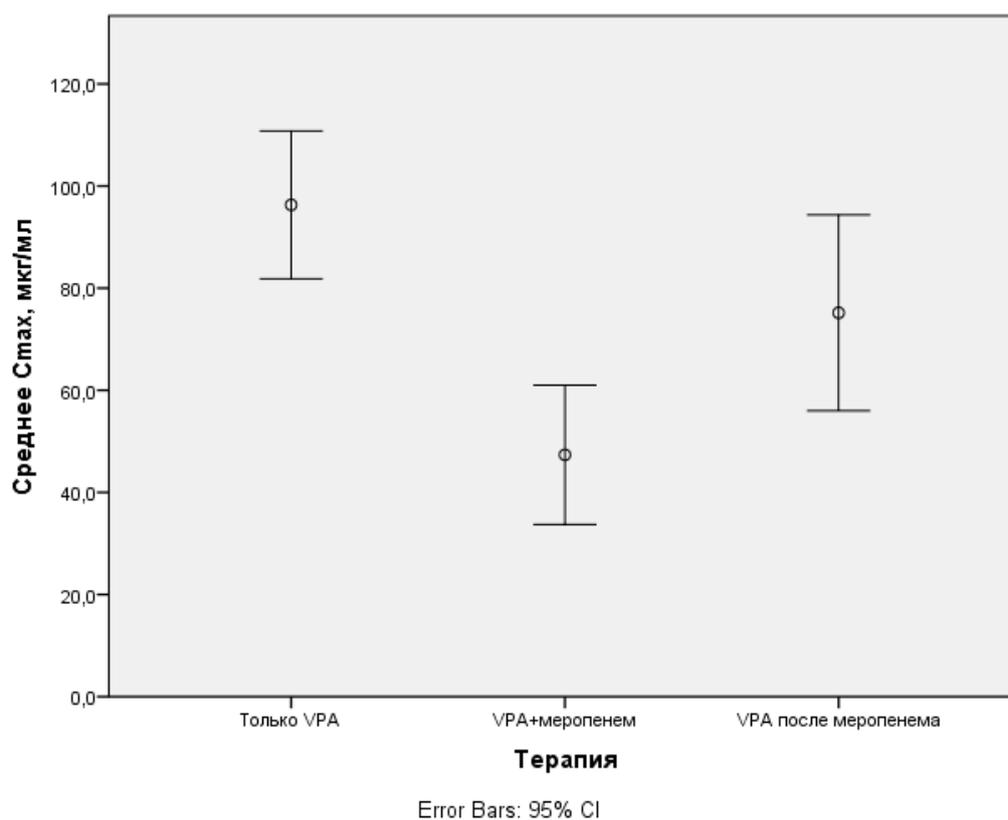


Рисунок 9 – Пиковые концентрации вальпроевой кислоты (VPA) при получении противосудорожной терапии с и без меропенема

**Примечание.** VPA – вальпроевая кислота, Error bars: 95% CI – показан 95% доверительный интервал

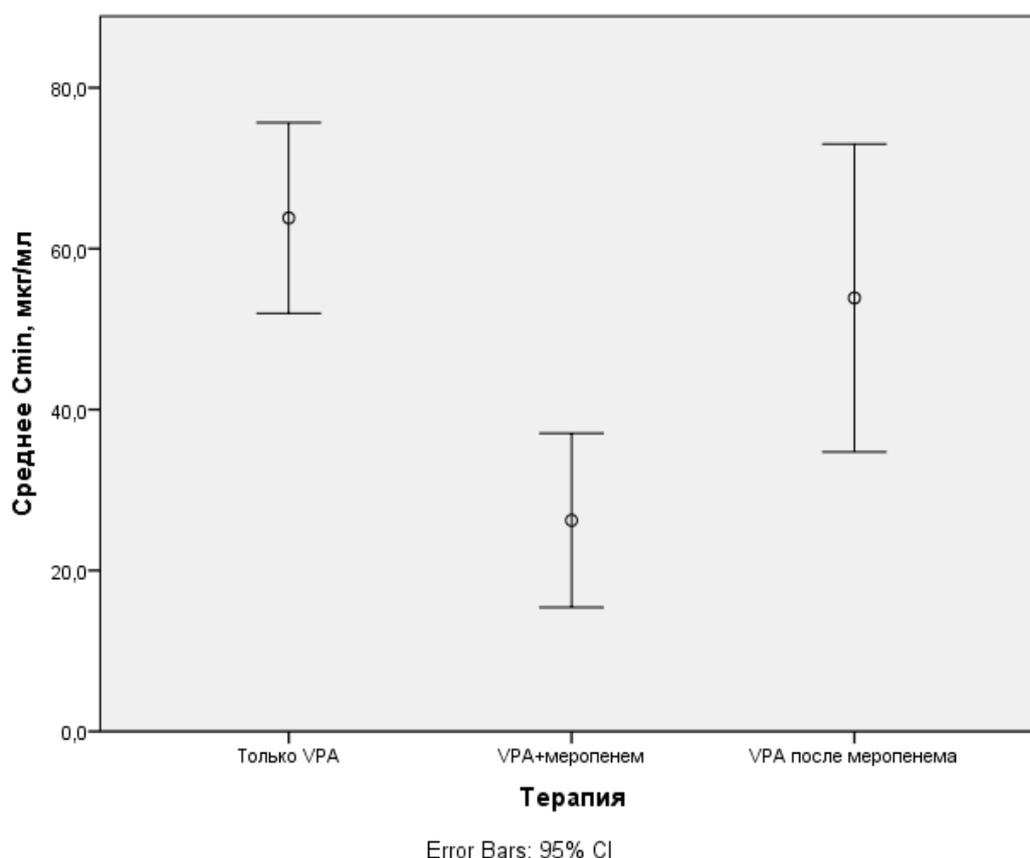


Рисунок 10 – Остаточные концентрации вальпроевой кислоты (VPA) при получении противосудорожной терапии с и без меропенема

**Примечание.** VPA – вальпроевая кислота, Error bars: 95% CI – показан 95% доверительный интервал

Значительная межиндивидуальная вариабельность (CV, %) измеренных концентраций вальпроевой кислоты возрастает при сочетанной терапии вальпроевой кислоты и меропенема.

Таблица 19 – Описательная статистика для значений концентрации вальпроевой кислоты, измеренной в ходе процедур ТЛМ в популяции недоношенных новорожденных, при получении противосудорожной терапии с и без меропенема

С<sub>max</sub>, мкг/мл

Терапия	Среднее	N	CO	CV, %	Медиана	Минимум	Максимум
Только VPA	96,31	35	42,15	43,8	87,40	30,5	203,0
VPA+меропенем	47,37	20	29,12	61,5	43,50	15,5	132,1
VPA после меропенема	75,18	8	22,95	30,5	76,85	34,0	107,4

C<sub>min</sub>, МКГ/МЛ

Терапия	Среднее	N	CO	CV, %	Медиана	Минимум	Максимум
Только VPA	63,82	34	33,99	53,3	54,05	13,8	125,0
VPA+меропенем	26,23	20	23,13	88,2	20,75	2,5	99,0
VPA после меропенема	53,88	8	22,90	42,5	53,45	8,1	87,3

**Примечание.** VPA – вальпроевая кислота

Для того чтобы учесть влияние получения различных доз вальпроевой кислоты, на Рисунках 11–12 представлены средние отношения пиковой и остаточной концентрации вальпроевой кислоты к получаемой суточной дозе, нормированной на массу тела пациента. Видно, что меропенем значительно снижает эти отношения, после завершения терапии меропенемом происходит постепенное восстановление этих уровней. Полученные результаты хорошо согласуются с опубликованными в работе [127].

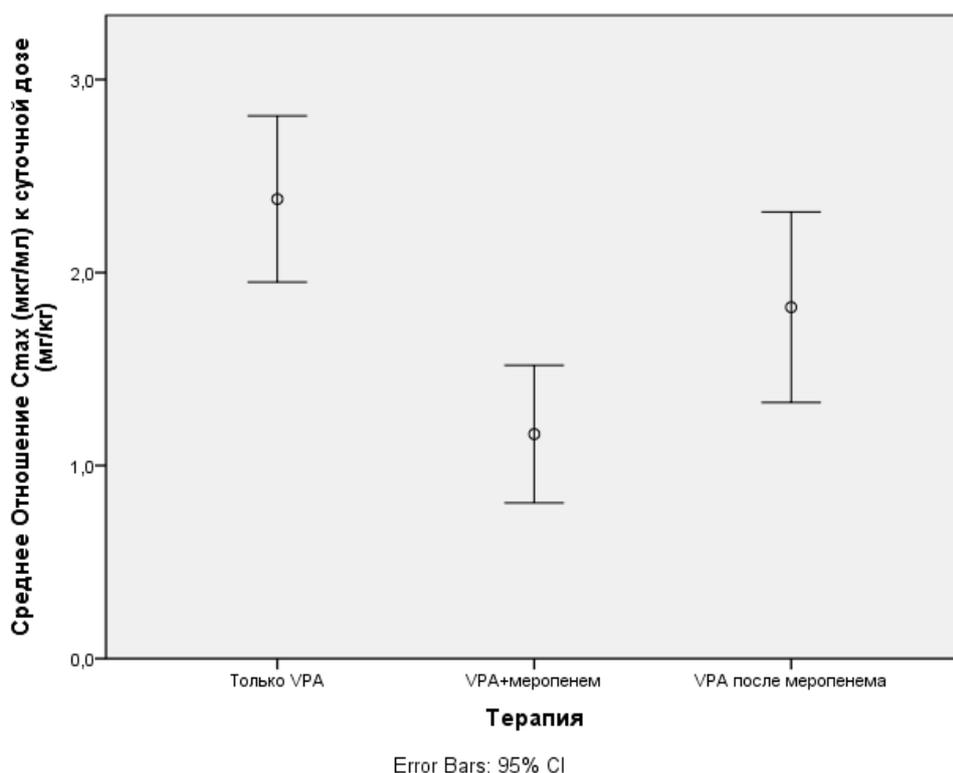


Рисунок 11 – Отношения пиковых концентраций вальпроевой кислоты к разовой дозе вальпроевой кислоты (мг/кг) при получении терапии с и без меропенема

**Примечание.** VPA – вальпроевая кислота, Error bars: 95% CI – показан 95% доверительный интервал

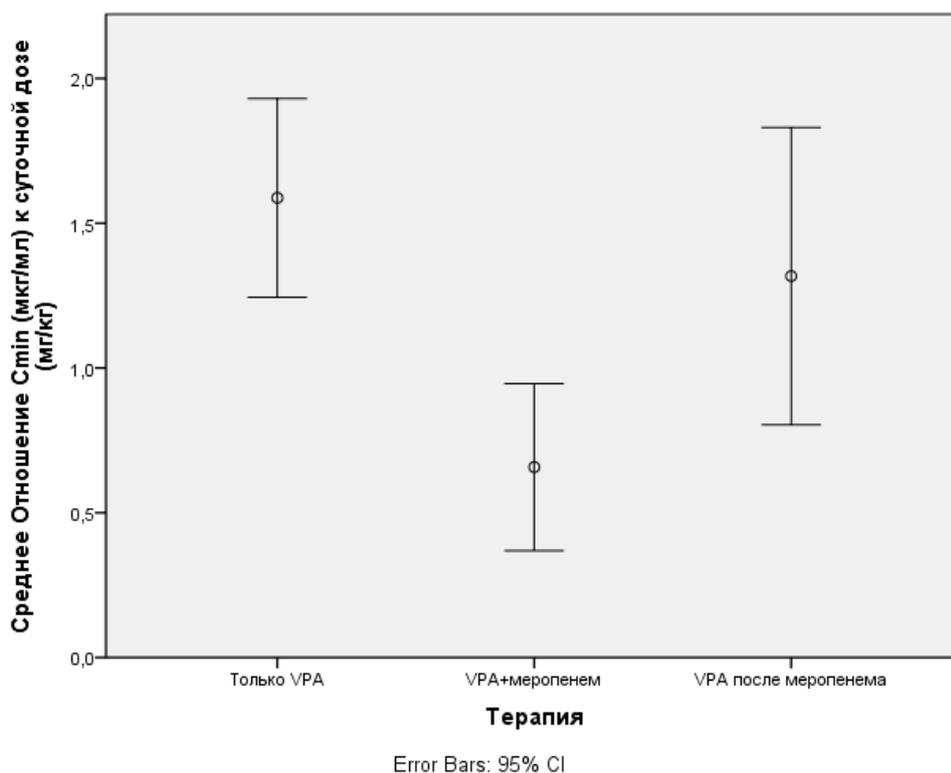


Рисунок 12 – Отношения остаточных концентраций вальпроевой кислоты к разовой дозе вальпроевой кислоты (мг/кг) при получении терапии с и без меропенема

**Примечание.** VPA – вальпроевая кислота, Error bars: 95% CI – показан 95% доверительный интервал

Средние оценки общего клиренса вальпроевой кислоты значительно повышаются в присутствии меропенема (Таблица 20), что ассоциируется со снижением уровней концентрации вальпроевой кислоты у пациентов. Парные изменения ФК параметров не оценивались, поскольку ФК параметры вальпроевой кислоты находились не только под влиянием меропенема, но и могли значительно меняться за период наблюдения в ходе роста и развития пациента.

Таблица 20 – Описательная статистика для индивидуальных значений ФК параметра вальпроевой кислоты (общий клиренс) в популяции недоношенных новорожденных, рассчитанных на основе линейной однокамерной модели, при получении противосудорожной терапии с и без меропенема

CL, мл/мин/кг

Терапия	Среднее	N	CO	CV, %	Медиана	Минимум	Максимум
Только VPA	0,434	35	0,289	66,6	0,374	0,04	1,43
VPA+меропенем	0,786	20	0,550	70,0	0,693	0,09	2,14
VPA после меропенема	0,434	8	0,236	54,4	0,514	0,05	0,66

**Примечание.** VPA – вальпроевая кислота

Возрастание межиндивидуальной вариабельности измеренных концентраций вальпроевой кислоты и оценок общего клиренса при сочетанной терапии с меропенемом свидетельствует о том, что индивидуальная амплитуда таких изменений может различаться у пациентов. Проведение процедуры ТЛМ может помочь в этот период комплексно оценить величину таких ФК изменений для обеспечения эффективности противосудорожной терапии.

### **3.7 Нежелательные реакции при получении терапии вальпроевой кислотой в популяции недоношенных новорожденных**

Хотя сопоставление значений концентрации противосудорожных препаратов в крови, измеренных в ходе процедуры ТЛМ, со средним терапевтическим диапазоном не всегда приводит к улучшению результатов проводимой терапии у пациента, такие измерения при правильной их интерпретации могут быть использованы для снижения риска нежелательных явлений [35]. Так если известно, что какие-то проявления токсичности, например, головокружение или сонливость, проявляются в определенное время в интервале дозирования, можно сопоставить время их появления с соответствующими уровнями концентрации препарата, а затем, если возможно, скорректировать режим дозирования, чтобы поддерживать концентрацию препарата ниже выявленных индивидуальных токсических уровней. Однако такой подход практически неприменим в случае новорожденных. В этой

особой популяции пациентов основным подходом может быть мониторинг концентрации вальпроевой кислоты для своевременного выявления средних токсических уровней, а также сопоставления с данными лабораторного и клинического мониторинга пациента.

Известно, что вальпроаты могут вызывать угнетение кроветворения в костном мозге, что приводит к апластической анемии или цитопении, обусловленной поражением одного и более ростков кроветворения. Угнетение костного мозга, миелодисплазия и клиническая картина имитируют острый миелобластный лейкоз. [17].

Для препаратов вальпроевой кислоты характерны также изменения лабораторных показателей: повышение в 2-5 раз уровней печеночных ферментов, анемия, тромбоцитопения, нейтропения, и гипераммониемия [29]. Наиболее часто возникают проявления гепатотоксичности. Гематологические изменения также возникают достаточно часто, могут быть разной степени тяжести, могут проявиться в разное время после начала терапии, ассоциируются с уровнями вальпроевой кислоты в крови более 100 мкг/мл [17]. В некоторых случаях может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты, эти нежелательные реакции редко бывают жизнеугрожающими и редко требуют отмены терапии.

Аммоний нейротоксичен и может вызвать отек головного мозга, патофизиологический механизм которого до конца не ясен. Симптомы гипераммониемии у новорожденных проявляются в виде расстройств пищеварения (нарушения глотания, рвота) и неврологической симптоматикой (от беспокойства в момент бодрствования до комы, сопровождающейся гипотонией и судорогами). В некоторых случаях, достаточно редко, возникает индуцированная вальпроевой кислотой гипераммониемическая энцефалопатия. В литературе встречается упоминание о четырех таких случаях у новорожденных, из них в двух случаях на фоне слишком высоких доз вальпроевой кислоты [67, 88, 140, 181]. Один случай передозировки у новорожденного привел к летальному исходу из-за отека мозга. Асимптоматическая гипераммониемия достаточно часто возникает у пациентов, получающих препараты вальпроевой кислоты.

В исследовании [29] из 123 включенных в анализ доношенных новорожденных у шести пациентов на фоне терапии вальпроевой кислотой наблюдалась аммониемия  $> 100$  мкмоль/л, у трех пациентов симптоматическая (у пациента №1 – сонливость, отказ от еды, трудности с поддержанием температуры тела; у пациента №2 – появилась гипотония, стал хуже сосать, перестал следить глазами за движущимися предметами, у пациента №3 – кома), и у трех пациентов бессимптомная (231, 140 и 100 мкмоль/л). У пациента №1 остаточные уровни вальпроевой кислоты были повышены (111–115 мг/л), у пациентов №2 и №3 – в нормальном диапазоне (61–65 мг/л). У пациента №1 уровень аммониемии был 103 мкмоль/л, у пациента №2 – 119–157 мкмоль/л, у пациента №3 – от 187 до 327 мкмоль/л.

Авторы [29] рекомендовали при уровнях вальпроата выше 100 мг/л менять режим дозирования препарата. При уровнях аммиака в крови новорожденных 100–150 мкмоль/л и отсутствии симптомов рекомендовано проведение клинического мониторинга и прерывание терапии вальпроевой кислотой при уровнях выше 150 мкмоль/л. Если аммониемия превышает 100 мкмоль/л и/или наблюдаются любые изменения метаболических показателей, появление паттерна вспышка-подавление на ЭЭГ или клинические признаки метаболической болезни, рекомендуется смена терапии.

В нашем исследовании у включенных в ФК анализ пациентов в медицинской документации не было зарегистрировано случаев вальпроат-индуцированной энцефалопатии (нарушения сознания, связанного с гипераммониемией выше 100 мкмоль/л). Не было случаев отмены терапии вальпроевой кислотой по причине нежелательных реакций.

По данным лабораторных тестов в ходе терапии вальпроевой кислотой отмечались следующие гематологические нежелательные явления:

1. Тромбоцитопения: от 27 до  $194 \cdot 10^9$ /л выявлена у 22 (53,7%) пациентов, тяжелая тромбоцитопения (менее  $50 \cdot 10^9$ /л) - у 5 (12,2%) пациентов.
2. Анемия: от 7,2 до 12,7 г/дл выявлена у 22 (53,7%) пациентов.

3. Нейтропения (менее  $10 \cdot 10^9/\text{л}$  в первый месяц жизни, менее  $8 \cdot 10^9/\text{л}$  от 1 до 4 месяцев жизни): выявлена у 26 (63,4%) пациентов.

Относительно более высокая встречаемость гематологических нежелательных реакций в нашем исследовании по сравнению, например, с работой [29], может, вероятно, объясняться изучаемой популяцией: недоношенные и глубоко недоношенные новорожденные против доношенные новорожденные в исследовании Vaudou и соавт. [29]. В работе [196] было продемонстрировано различия и вариабельность значений показателей крови у пациентов с разной степенью недоношенности. Было также показано, что постнатальные изменения показателей крови также зависят от гестационного возраста пациента. Для доношенных новорожденных характерна следующая динамика основных показателей: уровень гемоглобина при рождении повышается, но затем быстро снижается, что приводит к появлению анемии и гипохромии к возрасту 3-6 мес; Дети до 1 года склонны к развитию гиперлейкоцитоза, связанного с физиологическим лимфоцитозом; уровень тромбоцитов сходен с уровнем взрослых. [196]. Однако эти тенденции не сохраняются в случае недоношенных новорожденных.

У недоношенных новорожденных наблюдается явное угнетение красного кровяного ростка. Первоначальная полицитемия обусловлена высокой активностью эритропоэза непосредственно перед рождением, что связано с повышенной продукцией эритропоэтина в ответ на внутриутробную гипоксию, а также наличие большого количества гемоглобина F, который характеризуется усиленной связью с кислородом. Угнетение красного кровяного ростка при рождении приводит к физиологической постнатальной анемии, связанной с временной задержкой кроветворения в костном мозге, вызванной снижением продукции эритропоэтина, обусловленного возросшим уровнем оксигенации крови и снижением концентрации гемоглобина F. Также свой вклад в развитие постнатальной анемии вносит физиологический гемолиз при рождении. Отмечается нарастание уровня лейкоцитов у недоношенных новорожденных с

гестационным возрастом менее 32 недель. У экстремально недоношенных новорожденных уровень тромбоцитов сначала понижается, а затем повышается в течение первого месяца жизни. У недоношенных новорожденных с гестационным возрастом более 28 недель уровень тромбоцитов начинает расти сразу после рождения. Уровень тромбоцитов изменяется по синусоидальной кривой в течение 9 недель жизни с первым пиком между 2 и 3 недель и вторым пиком между 6 и 7 недель [196].

В нашем исследовании гематологические нежелательные реакции наблюдались при концентрациях вальпроевой кислоты, как в пределах среднего терапевтического диапазона, так и при повышенных ее уровнях. Они могут мониторироваться с помощью лабораторных тестов.

Таким образом, по немногочисленным данным литературы и нашим наблюдениям можно сделать вывод, что концентрации вальпроевой кислоты в пределах терапевтического диапазона не гарантируют, что у недоношенного новорожденного пациента не произойдет симптоматическая гипераммониемия или другое нежелательное явление, связанное с терапией вальпроевой кислотой.

До настоящего времени нет консенсуса по вопросу влияния вальпроевой кислоты на уровни печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ, ЩФ) [18], и является ли такое возможное влияние дозозависимым. В нашем исследовании гепатотоксичность (повышение уровней более чем в 5 раз по сравнению с нормальными значениями) наблюдалась у 3 (7,3%) пациентов, получавших противосудорожную терапию вальпроевой кислотой. Считается, что отношение уровней АСТ к АЛТ ниже 1 является маркером повреждения печени [27]. Отношение АСТ/АЛТ < 1 наблюдалось у 1 (2,4%) пациента. У пациентов с гепатотоксичностью терапия вальпроевой кислотой не прерывалась, дозы корректировались по результатам ТЛМ, назначались гепатопротекторы. Нормализация уровней АСТ и АЛТ произошла через 1–2 недели после завершения противосудорожной терапии. Транзиторное повышение печеночных трансаминаз в ходе терапии вальпроевой кислотой наблюдалось у 10 (24,4%) пациентов. Отмены терапии вальпроевой кислотой у этого пациента не потребовалось.

Данные ТЛМ, собранных в популяции недоношенных новорожденных с НС при получении противосудорожной терапии, могут быть использованы в комбинации с лабораторными и клиническими данными пациента для наблюдения за пациентом, предотвращения и выявления зависящих от концентраций потенциальных нежелательных реакций при получении противосудорожной терапии.

### **3.8 Клинические примеры: использование ТЛМ для оптимизации противосудорожной терапии леветирацетамом**

Возможности ТЛМ при проведении противосудорожной терапии леветирацетамом у недоношенных новорожденных иллюстрируют следующие клинические примеры. В период наблюдения пациенты не получали препараты, индуцирующие ферменты печени, которые потенциально могут увеличить клиренс леветирацетама.

**Пример 1.** Глубоко недоношенный новорожденный, гестационный возраст – 23 недели. В неврологическом статусе отмечался синдром угнетения ЦНС на фоне церебральной ишемии. Имел место синдром апноэ центрального генеза, неонатальные судороги, синдром срыгивания. Врожденная инфекция с очагами: пневмония, некротический энтероколит, кандидоз, инфекция мочевыводящих путей, бактериемия в анамнезе.

Проводилась инфузионная терапия, парентеральное питание и энтеральное питание, антибактериальная терапия, противогрибковая терапия. Учитывая данные ЭЭГ-исследования, а также клиническую картину с целью терапии неонатальных судорог была назначена противосудорожная терапия: Кеппра (леветирацетам) 20 мг/кг/сутки (30-минутная внутривенная инфузия, дважды в сутки). В Таблице 21 представлены показатели, соответствующие последовательным процедурам ТЛМ у пациента.

Таблица 21 – Показатели, результаты и оцененные индивидуальные значения ФК параметров, относящиеся к проведенным процедурам ТЛМ у пациента №11 в ходе противосудорожной терапии леветирацетамом

№ ТЛМ	ПНВ (дней)/ПКВ (неделя)	Суточная доза, мг/кг	Масса тела, кг	CLCr (формула Шварца), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Концентрация, мкг/мл		T <sub>1/2</sub> , ч	V, л/кг
					C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>		
1	26 / 26,7	20	0,66	11,0	16,3	11,1	15,2	2,40
2	51 / 30,3	20	0,62	10,5	18,7	11,2	24,0	2,08
3	100 / 37,3	30	1,14	18,1	28,0	13,0	14,8	1,45
4	107 / 38,3	30	1,29	23,4	17,1	9,5	12,2	1,86
5	126 / 41,0	30	1,67	27,1	18,7	8,5	11,1	1,55
6	140 / 43,0	30	1,77	25,6	20,0	8,1	11,1	1,47

Первая процедура ТЛМ, проведенная на 26 день постнатального возраста (постконцептуальный возраст = 26,7 недель), продемонстрировала остаточную концентрацию в диапазоне 10–20 мкг/мл (выше 6 мкг/мл), который часто рассматривается в литературе как нижняя граница терапевтического диапазона для новорожденных. Вторая процедура ТЛМ через 25 дней (постконцептуальный возраст = 30,3 недель) на фоне терапии леветирацетамом в той же суточной дозе подтвердила уровень остаточной концентрации LEV на уровне нижней границы терапевтического диапазона для новорожденных. Для повышения эффективности проводимой терапии лечащим врачом было принято решение о повышении дозы LEV до 30 мг/кг/сутки. Третья процедура ТЛМ была проведена на 100 день (постконцептуальный возраст = 37,3 недель). Остаточная концентрация была на уровне 13 мкг/мл. По сравнению с ТЛМ №2 доза LEV в мг/кг была увеличена в 1,5 раза, однако это привело к непропорциональному увеличению уровней концентрации из-за постепенного развития почечной функции (рост значений CLCr), уменьшения значений объема распределения (V, л/кг) и роста массы тела. Все эти тенденции относятся и к ТЛМ № 4–6. За период наблюдения от 26,7 до 43 недель постконцептуального возраста период полувыведения LEV уменьшился от 24–15 ч до 11 ч, а объем распределения – от 2,4 до 1,5 л/кг. В результате остаточная

концентрация снизилась до 8 мкг/мл. Предсказать, к каким уровням концентрации леветирацетама у растущего пациента может привести изменение режима дозирования препарата практически невозможно без ФК моделирования и оценки индивидуальных значений ФК параметров.

**Пример 2.** Недоношенный новорожденный, гестационный возраст – 27 недель. Церебральная ишемия 3 степени (перивентрикулярная лейкомаляция кистозная фаза, вентрикулодилатация, синдром апноэ центрального генеза). Состояние осложнено острой дыхательной недостаточностью, рецидивирующим желудочным кровотечением, ишемической нефропатией. В неврологическом статусе отмечаются неонатальные судороги, на фоне церебральной ишемии 3 степени. Врожденная инфекция: пневмония, некротический энтероколит, кандидоз. Угроза бронхолегочной дисплазии.

Пациент получал респираторную терапию, инфузионную терапию, антибактериальную терапию, энтеральное и парэнтеральное питание. Назначен леветирацетам в качестве базовой терапии в дозе 30 мг/кг/сутки (30-минутная внутривенная инфузия, дважды в сутки). В следующей таблице представлены показатели, соответствующие процедурам ТЛМ у пациента (Таблица 22).

Первая процедура ТЛМ, проведенная на 55 день (постконцептуальный возраст = 34,9 недель), продемонстрировала остаточную концентрацию в диапазоне 10–20 мкг/мл, что можно рассматривать как нижнюю границу терапевтического диапазона для новорожденных. Вторая процедура ТЛМ через 38 дней (постконцептуальный возраст = 40,3 недель) на фоне терапии леветирацетамом в той же суточной дозе выявила почти в два раза снизившуюся остаточную концентрацию. Объем распределения остался практически неизменным (1,2 л/кг), а почечная функция значительно улучшилась, что привело к снижению времени полувыведения от 26,8 ч до 8,5 ч.

Таблица 22 – Показатели, результаты и оцененные индивидуальные значения ФК параметров, относящиеся к проведенным процедурам ТЛМ у пациента №8 в ходе противосудорожной терапии леветирацетамом

№ ТЛМ	ПНВ (дней)/ ПКВ (неделя)	Суточная доза, мг/кг	Масса тела, кг	Клиренс креатинина (формула Шварца), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Концентрация, мкг/мл		T <sub>1/2</sub> , ч	V, л/кг
					C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>		
1	55 / 34,9	30	1,94	15,4	21,7	11,2	26,8	1,19
2	93 / 40,3	30	2,24	48,4	13,7	6,9	8,5	1,18

ТЛМ и оценка индивидуальных значений ФК параметров позволили оценить индивидуальную амплитуду происходящих ФК изменений, что важно для своевременной корректировки терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа представляет результаты изучения фармакокинетики противосудорожных препаратов (леветирацетама и вальпроевой кислоты) по данным ТЛМ, полученных в реальной клинической практике у 86 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 22 – 36 недель, из которых 35 (40,7%) – глубоко недоношенные с гестационным возрастом менее 28 недель.

Терапевтический лекарственный мониторинг применяется в мире в популяции новорожденных, и особенно, недоношенных новорожденных, в первую очередь для оптимизации дозирования антибактериальных, противогрибковых, а также противосудорожных препаратов [49]. Это связано с тем, что все системы и органы у таких пациентов процесс созревания органов и систем приводит к быстрым и значительным изменениям фармакокинетики, кроме того, такие пациенты обычно получают терапию несколькими лекарственными препаратами, что повышает риск лекарственных взаимодействий. К изменениям фармакокинетики противосудорожных препаратов могут приводить и медицинские процедуры, например, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [141] и терапевтическая гипотермия [79].

Использование ТЛМ может помочь в повышении эффективности и снижении токсичности терапии у новорожденных, которая достаточно часто проводится off label (“вне инструкции”) [117]. Режимы дозирования для новорожденных обычно эмпирически рассчитываются на основе рекомендаций для взрослых пациентов с помощью линейной экстраполяции с учетом массы тела. Тем не менее, изменения фармакокинетики, особенно выраженные в раннем постнатальном возрасте, являются динамическим процессом. Физиологические и патофизиологические изменения у новорожденных, и особенно недоношенных новорожденных, могут приводить к неуспеху такой терапии или возникновению тяжелых нежелательных реакций [47]. Многие, в том числе не до конца изученные, факторы и их взаимовлияния вносят вклад в межиндивидуальную вариабельность

фармакокинетики и фармакодинамики у новорожденных. Основная цель ТЛМ – измерение концентрации препарата в крови, что дает возможность скорректировать и персонализировать режим дозирования пациенту [45]. Не при любой терапии ТЛМ дает дополнительную пользу. Преимущество ТЛМ имеет при терапии препаратами с узким терапевтическим диапазоном, а также в популяциях пациентов с выраженной межиндивидуальной и/или внутрииндивидуальной ФК вариабельностью. У новорожденных, и особенно недоношенных новорожденных, каждая неделя жизни характеризуется своими физиологическими показателями со значительной вариабельностью и внутри одного постнатального возраста. ФК и ФД вариабельность у новорожденных более выражена, чем у взрослых и детей старшего возраста. Поэтому новорожденные, и особенно недоношенных новорожденные, считаются особой популяцией пациентов в отношении использования процедуры ТЛМ [134]. У недоношенных новорожденных ФК изменения выражены еще в большей степени: незрелый печеночный метаболизм и почечная функция, возможное снижение степени связывания могут приводить к токсическим уровням концентрации препаратов.

У новорожденных практически все основные процессы ФК поведения препарата в организме (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) могут быть под влиянием еще незаконченной морфологической стадии. Недостаточный метаболизм и/или выведение препарата могут приводить к возрастанию риска токсичности [51].

У недоношенных (гестационный возраст < 37 недель) и доношенных новорожденных (гестационный возраст  $\geq 37$  недель) есть высокий риск передозировки препаратов, в основном выводящихся почечным путем, из-за незрелости почечной функции. У тяжело больных детей незрелость экскреции, индивидуальная вариабельность и повреждающие факторы (гипоксия, ацидоз и др.) могут приводить к серьезной передозировке. Ферментативная незрелость может еще больше повышать риск токсичности.

Формирование мочевыделительной системы завершается к концу 34-ой недели беременности. Почки доношенных новорожденных (т.е. между 37 и 41

неделей беременности) обладают полным набором нефронов. При рождении почечный кровоток достаточно низкий из-за высокого почечного сосудистого сопротивления. Роды приводят к значительному росту скорости клубочковой фильтрации (СКФ) из-за исчезновения плацентарного шунта и роста кровяного давления. Скорость роста СКФ меньше у недоношенных новорожденных. Почечный кровоток возрастает от 12 мл/мин при рождении до 140 мл/мин к двухлетнему возрасту. СКФ возрастает от 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при рождении до 20–30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> через две недели после рождения. Уровни СКФ для взрослых (120 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) достигаются между годом и двумя. Необходимо отслеживать постнатальные изменения в СКФ с учетом уровней СКФ, характерных для разного гестационного возраста, чтобы можно было вовремя распознать клинически значимые изменения и диагностировать почечную недостаточность [74]. Скорость клубочковой фильтрации зависит от постконцептуального возраста, поэтому есть различия в СКФ между недоношенными и доношенными новорожденными.

У новорожденных с экстремально низким весом при рождении поверхностные нефроны менее зрелые морфологически и функционально, чем юкстамедуллярные. Начиная с 26 недель гестационного возраста при рождении, до 34 недель ПКВ, рост СКФ ограничен из-за незавершенного формирования клубочкового аппарата почек. У недоношенных новорожденных созревание почечной функции зависит от созревания уже имеющихся нефронов, а также от завершения формирования клубочкового аппарата почек. ПКВ – наилучший параметр для оценки возможности почек новорожденных и детей элиминировать препараты в ранний послеродовой период. Сывороточный креатинин поднимается в первые дни жизни, отражая уровень материнского креатинина при низкой действительной СКФ. Чем ниже ГВ, тем выше сывороточный креатинин. Канальцевая реабсорбция креатинина у недоношенных новорожденных повышена, что может частично объяснять рост сывороточного креатинина в первые дни жизни. После первого месяца сывороточный креатинин остается стабильным в течение первых двух лет. После двухлетнего возраста СКФ (скорректированная на площадь поверхности тела) достигает средних значений для взрослых [51]. Подбор

эффективного и безопасного режима дозирования недоношенным новорожденным в ситуации выраженной неопределенности значений ФК параметров может осуществляться на основе ТЛМ.

Все более широкому использованию ТЛМ в популяции новорожденных способствует появление новых методов взятия проб крови и пробоподготовки (в том числе, метод “сухих пятен”, DBS), которые позволяют снизить влияние этических и клинических ограничений [54]. Развиваются также методы измерения концентрации препаратов в слюне и других альтернативных биологических жидкостях.

В отсутствие стандартов лечения оптимизация терапии неонатальных судорог представляет собой важную клиническую задачу, решение которой возможно с использованием процедуры ТЛМ. В отличие от вальпроевой кислоты, которая относится к так называемым “старым” противосудорожным препаратам, для которых рекомендован ТЛМ, леветирацетам относится к “новым” противосудорожным препаратам, рутинное применение ТЛМ для которых не было рекомендовано. Благодаря линейной фармакокинетике, низким показателям связывания белками плазмы и благоприятному профилю безопасности леветирацетам все чаще используется “вне инструкции” для лечения неонатальных судорог [19]. Растет объем доказательной базы эффективного и безопасного его применения у новорожденных. Однако значительная межиндивидуальная и интраиндивидуальная ФК вариабельность заставляет неонатологов все чаще прибегать к использованию ТЛМ для персонализации режима дозирования леветирацетама новорожденным, и особенно недоношенным новорожденным.

До настоящего времени терапевтические рамки концентраций для леветирацетама не определены окончательно, в том числе и для новорожденных. В качестве терапевтических чаще всего называют диапазон 6–20 мкг/мл, реже – 10–40 мкг/мл для остаточных концентраций, токсические уровни ассоциируют с концентрациями выше 100 мкг/мл [73].

В нашем исследовании наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность значений концентрации леветирацетама в крови: для отношений

концентрация/полученная суточная доза коэффициент вариации был оценен как  $CV=53,5\%$ . При получении назначенного лечащим врачом режима дозирования леветирацетама из всех измерений остаточной концентрации 6 (6,1%) были ниже уровня 6 мкг/мл, а в 63 (63,6%) случаях остаточная концентрация была ниже уровня 10 мкг/мл. Токсические уровни в ходе ТЛМ выявлены не были. В 6 (6,0%) случаях максимальная концентрация была ниже 10 мкг/мл, а ниже уровня 20 мкг/мл – в 72 (72,0%) случаев.

В нашем исследовании для отношений концентрация/полученная суточная доза для данных ТЛМ вальпроевой кислоты коэффициент вариации был оценен как 62–75%.

В литературе наиболее часто терапевтический диапазон концентраций для вальпроатов указывается как 50 –100 мкг/мл [22, 36, 132]. В нашем исследовании пиковые концентрации в реальной клинической практике ниже нижней границы среднего терапевтического диапазона наблюдались у пациентов на 18 (28,1%) процедурах ТЛМ. Остаточные концентрации были выше верхней границы среднего терапевтического диапазона в 4 (6,3%) случаях. Уровни концентрации, 175–180 мкг/мл и выше, ассоциирующиеся с нейротоксичностью вальпроата [22, 132], наблюдались в 3 (4,7%) случаях. То, что у взрослых и детей старшего возраста побочные эффекты противосудорожных препаратов могут не проявляться на концентрациях, превышающих средние терапевтические, а противоэпилептическое действие проявляться на концентрациях, ниже средних терапевтических отмечалось в литературе, в том числе в работе [35]. Аналогичные выводы можно сделать по полученным результатам у новорожденных, что говорит в пользу концепции индивидуального терапевтического диапазона концентраций и оптимизации дозирования по данным ТЛМ.

Полученные результаты ФК моделирования для леветирацетама и вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных демонстрируют плохой прогноз уровней концентраций этих противосудорожных препаратов в крови пациента при получении назначенной терапии на основе средних

популяционных значений ФК параметров. Прогноз уровней концентраций на основе оцененных индивидуальных значений ФК параметров пациента становится значительно лучше. Для основных ФК параметров леветирацетама в популяции недоношенных новорожденных наблюдалась выраженная межиндивидуальная вариабельность, коэффициент вариации достигал 96,3%, для вальпроевой кислоты - 104,1%. Это говорит о преимуществах индивидуализации противосудорожной терапии леветирацетамом и вальпроевой кислоты с помощью популяционного подхода на основе данных ТЛМ и ФК моделирования.

Полученные в работе результаты согласуются с опубликованными в литературе результатами ФК исследований леветирацетама у новорожденных (Глава 1, Таблица 1). Большинство этих исследований основано на относительно малочисленных измерениях концентраций препарата у каждого пациента, различных схемах взятия проб крови, что не позволяет использовать для анализа сложные модели, например, на основе аналитического описания процесса созревания клиренса, только в одной статье использовалась такая функция в форме кривой Хилла [91]. Указанные различия между дизайнами исследований, возрастные различия между популяциями включенных в анализ пациентов, различия почечной функции и тяжести НС также могут приводить к различиям в оценках популяционных значениях ФК параметров и к различиям в выявленных регрессионных зависимостях, описывающих распределение ФК параметров.

Полученные в нашем исследовании оценки медианных значений общего клиренса леветирацетама у недоношенных новорожденных 1,22 мл/мин/кг и объема распределения 1,5 л/кг хорошо согласуются с ранее опубликованными результатами 1,23 мл/мин/кг и 1,08 л/кг соответственно [91], 1,21 мл/мин/кг и 0,89 л/кг [115], а также 1,31 мл/мин/кг и 1,01 л/кг [155]. Большие в среднем оценки объема распределения в нашем исследовании могут объясняться более глубокой недоношенностью и меньшими значениями постконцептуального возраста включенных в ФК анализ пациентов. Полученные оценки объема распределения, в среднем, больше, чем опубликованные значения для взрослых пациентов 0,5–0,7 л/кг [132] оценки периода полувыведения, в среднем, больше, чем

соответствующие значения у взрослых здоровых добровольцев – 6–8 ч [129, 143]. Это, скорее всего, может объясняться незрелостью органов и систем, включая почечную функцию, у недоношенных новорожденных, а также бóльшим содержанием воды в организме относительно массы тела и бóльшей долей внеклеточной жидкости у новорожденных, и особенно у недоношенных новорожденных.

Результаты для фармакокинетики вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных также согласуются с литературными данными. Полученные в нашем исследовании оценки средних значений периода полувыведения вальпроевой кислоты 18 (7–69,5) ч и объема распределения 0,52 ( $Q_1=0,3$ ,  $Q_3=0,6$ ) л/кг хорошо согласуются с ранее опубликованными результатами 17–40 ч и 0,28–0,43 л/кг соответственно [43], а также с оценками объема распределения 0,29 (0,24–0,36) л/кг, клиренса 0,32 (0,1–0,48) мл/мин/кг и периода полувыведения 21,7 (8,6–48,5) ч [178]. В нашем исследовании средняя оценка общего клиренса была 0,55 ( $Q_1=0,22$ ,  $Q_3=0,7$ ) мл/мин/кг. Полученные в исследовании результаты согласуются также с опубликованными в работе [23]. В работе [77] опубликованные оценки периода полувыведения были сопоставимы – 17,2 ч, а оценки объема распределения были несколько меньше в среднем 0,28 л/кг, чем в нашей работе, что, вероятно, связано с включением в исследование доношенных новорожденных с гестационным возрастом 39 недель и постнатальным возрастом 24 дня. Наши оценки ФК параметров в отсутствии сочетанной терапии меропенемом, также хорошо согласуются с литературными данными.

Полученные оценки объема распределения, в среднем, больше, чем опубликованные значения для взрослых пациентов 0,15–0,2 л/кг [132], 0,1–0,51 л/кг [116] и 0,16 л/кг [36], а оценки периода полувыведения, в среднем, больше, чем значения у взрослых пациентов – 11–20 ч [132] и 5–15 ч [36].

По литературным данным у новорожденных, и особенно недоношенных новорожденных, значительно меняется степень связывания с белками плазмы по сравнению со взрослыми и детьми старшего возраста [49] что важно, в частности, в случае терапии вальпроевой кислотой. Многие противосудорожные препараты

связываются белками плазмы крови, в первую очередь альбумином. Фракция препарата, не связанная с белками плазмы, проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает антиконвульсивное действие. Поэтому изменение степени связывания препарата белками может иметь клиническую значимость. Снижение степени связывания у новорожденных является следствием циркуляции фетального альбумина с меньшей способностью к связыванию, гипоальбуминемии, а также конкурентного действия эндогенного билирубина и свободных жирных кислот по отношению к противосудорожным препаратам. Указанные особенности могут вызывать увеличение объема свободной фракции препарата, но с другой стороны приводят к снижению общей его концентрации в плазме.

Из-за значительной межиндивидуальной ФК variability оцененные в популяции недоношенных новорожденных линейные регрессионные зависимости ФК параметров леветирацетама от ковариат пациента позволяют описать совсем небольшую часть общего разброса значений ФК параметров. В работе не удалось разработать регрессионную модель, которая могла бы в клинической практике использоваться для корректного предсказания индивидуальных значений ФК параметров леветирацетама на основе ковариат конкретного пациента. А значит, в этой популяции пациентов именно ТЛМ и популяционное моделирование могут помочь в индивидуализации противосудорожной терапии леветирацетамом.

Таким образом, можно сделать заключение, что выбор оптимального режима дозирования леветирацетама и вальпроевой кислоты в популяции недоношенных новорожденных может быть основан на индивидуальных значениях ФК параметров, идентифицированных с помощью Байесовского подхода по измеренным в ходе процедуры ТЛМ концентрации препарата в крови.

Поскольку в случае применения противосудорожных препаратов нет достаточно простых, легко оцениваемых в клинических условиях и валидизированных фармакодинамических и/или клинических показателей эффективности терапии, выбор и корректировка оптимального режима дозирования должны быть основаны на сопоставлении результатов ТЛМ со всей

совокупностью физиологических, клинических и лабораторных данных пациента. Используемое в работе программное обеспечение для популяционного моделирования USC\*PACK (Pmetrics) на основе Байесовского подхода дает возможность оценивать индивидуальные значения ФК параметров по минимальному числу измерений концентрации препарата у пациента и независимо от достижения стационарного распределения, то есть мониторинг можно начинать практически сразу после начала терапии. Все это особенно важно в случае недоношенных новорожденных. Оцененные на основе популяционного моделирования индивидуальные ФК параметры пациента могут использоваться для подбора наиболее эффективного и безопасного режима дозирования (дозы, длительности инфузии, интервала дозирования) и его корректировки при необходимости.

К настоящему времени известно более 600 лекарственных препаратов, для которых выявлены лекарственные взаимодействия с вальпроевой кислотой (<http://www.drugs.com/>). Среди значительных отмечают взаимодействия с такими препаратами, как ацетаминофен, аспирин/ кофеин, имипенем/циластатин, дорипенем, эртапенем, меропенем, ламотриджин, пропоксифен, натрия оксibuтират, воринонат, натрия бензоат, фенилацетат натрия.

В литературе встречается много упоминаний о снижении концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови пациентов, в период получения карбапенемных антибиотиков. Так было показано, что значительное снижение концентрации вальпроевой кислоты у взрослых пациентов при совместном применении с меропенемом происходит независимо от получаемой суточной дозы вальпроевой кислоты [69, 192]. Авторы [69, 192] пришли к выводу, что степень снижения не зависит также от дозы меропенема. Это ФК взаимовлияние может рассматриваться как клинически значимое, поскольку концентрации вальпроевой кислоты могут снижаться до субтерапевтических уровней, что может приводить к снижению эффективности противосудорожной терапии. Результаты [192]

демонстрируют, что повышение дозы вальпроевой кислоты не может компенсировать индуцированное меропенемом снижение концентрации вальпроевой кислоты.

Механизм этого взаимодействия не полностью изучен, но результаты некоторых исследований [172, 173, 191] позволяют предположить, что карбапенемы могут ингибировать гидролиз метаболита вальпроевой кислоты (глюкоронида) обратно до активной вальпроевой кислоты, увеличивая выведение основного метаболита почечным путем, снижая таким образом концентрацию вальпроевой кислоты в плазме.

Анализ данных ТЛМ, собранных в популяции недоношенных новорожденных с НС, получавших терапию вальпроевой кислотой, продемонстрировал возможность их использования для выявления потенциальных ФК лекарственных взаимодействий, например, при получении пациентами противосудорожной терапии на фоне лечения антибактериальными препаратами (в частности, меропенемом). Полученные результаты свидетельствуют в пользу индивидуализации дозирования противосудорожных препаратов под контролем ТЛМ при потенциальных ФК взаимодействиях получаемых пациентом лекарственных препаратов, особенно в популяции недоношенных новорожденных, для которой характерна значительная ФК вариабельность.

Результаты нашего исследования подтверждают имеющиеся данные литературы, что ТЛМ при терапии НС у недоношенных новорожденных может быть полезен и для выявления потенциально токсических уровней, а также сопоставления измерений концентрации препарата у пациента с данными лабораторного и клинического мониторинга для своевременной корректировки режима дозирования.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ концентрации противосудорожных препаратов (леветирацетам и вальпроевая кислота), измеренных в ходе ТЛМ в реальной клинической практике у недоношенных новорожденных, продемонстрировал значительную межиндивидуальную ФК вариабельность, в том числе внутри дозовых уровней. Для отношений концентрация/введенная доза коэффициент вариации был оценен как  $CV=53,5\%$  для леветирацетама и как  $CV=62-75\%$  для вальпроевой кислоты.

2. Популяционное ФК моделирование продемонстрировало значительную межиндивидуальную вариабельность ФК параметров леветирацетама и вальпроевой кислоты (максимальные  $CV$  для ФК параметров –  $96\%$  и  $104\%$  соответственно) в популяции недоношенных новорожденных с НС, что свидетельствует в пользу ТЛМ для оптимизации противосудорожной терапии в этой специфической популяции пациентов. Наблюдаемая интраиндивидуальная ФК вариабельность, связанная с динамикой ФК параметров противосудорожного препарата из-за развития органов и систем пациента, также свидетельствует в пользу ФК моделирования для оптимизации терапии НС в этой популяции пациентов.

3. Популяционное ФК моделирование позволило выявить статистически значимые ковариаты для основных ФК параметров леветирацетама в популяции недоношенных новорожденных с НС: наиболее выраженные зависимости для кажущегося объема распределения от массы тела пациента и постконцептуального возраста, для показателей выведения – от массы тела, показателя почечной функции и в большей степени от постконцептуального, чем от постнатального возраста пациента, хотя значительная вариация наблюдается и внутри возрастных диапазонов.

4. Из-за значительной межиндивидуальной ФК вариабельности оцененные линейные регрессионные зависимости ФК параметров леветирацетама у недоношенных новорожденных с НС от ковариат позволяют описать лишь незначительную часть общего разброса значений (не более  $12\%$  для общего

клиренса), что также свидетельствует в пользу ТЛМ для оптимизации противосудорожной терапии у этих пациентов.

5. Концентрации вальпроевой кислоты значительно снижались, в среднем на  $72,7 \pm 12,3\%$  (во многих случаях до субтерапевтических уровней) в период совместной антибактериальной терапии меропенемом, а после завершения терапии меропенемом средние уровни вальпроевой кислоты постепенно возвращались к исходным значениям. Наблюдаемые снижения концентрации вальпроевой кислоты у пациентов варьировали от 40 до 93%, что также говорит о необходимости ТЛМ для соответствующей индивидуальной корректировки режима дозирования из-за потенциальных ФК взаимодействий разной амплитуды.

6. На основе полученных популяционных оценок (медиана)  $T_{1/2}$  леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных при внутривенном введении и D-оптимальной стратегии наиболее информативные моменты взятия двух проб крови в ходе ТЛМ для идентификации индивидуальных ФК параметров и персонализации режимов дозирования были оценены как: первая проба – непосредственно после окончания инфузии, вторая – через 20 часов после окончания инфузии для леветирацетама и через 14 часов для вальпроевой кислоты, а значит, в конце интервала дозирования непосредственно перед следующим введением, если соответствующий интервал дозирования меньше 20 и 14 часов соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### 1. Моменты проведения процедуры ТЛМ.

Байесовское популяционное моделирование позволяет оценить индивидуальные ФК параметры для традиционной линейной 1-камерной модели по 1-2 измерениям концентрации практически в любые моменты времени в интервале дозирования, независимо от установления стационарного распределения. При этом появляется возможность начать ТЛМ до достижения стационарного распределения даже на фоне получения первой дозы противосудорожного препарата. Это важно для недоношенных новорожденных, поскольку из-за быстрых и значительных ФК изменений у пациента стационарное распределение может не достигаться в ходе противосудорожной терапии.

2. Оптимальные моменты времени взятия проб крови в ходе ТЛМ в интервале дозирования при внутривенном введении у недоношенных новорожденных.

Для идентификации ФК параметров традиционной линейной 1-камерной модели при внутривенном инфузионном введении наиболее информативными (D-оптимальная стратегия) являются следующие моменты взятия проб крови: 1) сразу после окончания инфузии; 2) через 1,44 времени полувыведения ( $T_{1/2}$ ) после окончания введения. На основе полученных медианных оценок  $T_{1/2}$  леветирацетама и вальпроевой кислоты у недоношенных новорожденных рекомендуемые популяционные оптимальные периоды взятия второй пробы в ходе процедуры ТЛМ (первая проба – непосредственно после окончания инфузии), как наиболее информативные моменты для идентификации индивидуальных ФК параметров препаратов и персонализации режимов дозирования: для леветирацетама – 20 часов, для вальпроевой кислоты – 14 часов после окончания инфузии. При дозировании дважды в сутки оптимальным становится момент времени непосредственно перед следующим введением (остаточная концентрация). Когда индивидуальные ФК параметры у пациента оценены после первой процедуры ТЛМ, индивидуальный оптимальный момент времени взятия второй пробы может

быть рассчитан на основе оценки  $T_{1/2}$  у пациента.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

аЭЭГ – амплитудно-интегрированная электроэнцефалография

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

БЭА – биоэлектрическая активность

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГАМК – гаммааминомасляная кислота

ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» - Государственное Бюджетное Учреждение  
Здравоохранения Городская Клиническая больница №24 Департамента  
Здравоохранения Москвы

ГВ – гестационный возраст

ГИП ЦНС – гипоксически-ишемическое повреждение центральной нервной  
системы

ГОМК – гаммаоксимасляная кислота

Знч. – статистическая значимость, *p*-значение

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НИР – научно-исследовательская работа

НМТ – низкая масса тела

НС – неонатальные судороги

НР – новорожденные

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПКВ – постконцептуальный возраст

ПНВ – постнатальный возраст

СО – стандартное отклонение

$T_{1/2}$  - период полувыведения

ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг

УДФГГ – уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза

ФД – фармакодинамический

ФК – фармакокинетический

ЦНС – центральная нервная система

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭМГ – электромиография

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭЭГ – электроэнцефалография

AMPA – рецептор  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты

CL – общий клиренс

CLCr – клиренс креатинина

CV – коэффициент вариации (%)

$C_{max}$  – максимальная концентрация

$C_{min}$  – минимальная (остаточная) концентрация

CYP450 – цитохром P 450

DBS – метод сухих пятен

EAAT – возбуждающие рецепторы к глутамату

GA/ГВ – гестационный возраст

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

GLT – транспортер гамма-глутамата

GluR – рецептор к глутамату

ILAE – Международная лига по борьбе с эпилепсией

IV – внутривенно

KCC – ко-транспортер хлорида калия

Kel – константа элиминации

LEV – леветирацетам

N – число валидных наблюдений

NEOLEV – сравнительное исследование эффективности фенобарбитала и леветирацетама

NKCC – ко-транспортер Na-K-Cl

NMDA – N-метил-D-аспартат

NPAG – Non-Parametric Adaptive Grid, Непараметрический метод Адаптивных «Сеток»

НРЕМ – непараметрический метод максимизации вероятности

РСВ/ПКВ – постконцептуальный возраст

PNA/ПНВ – постнатальный возраст

PO – перорально

SV2A – синаптические везикулы 2A

V – кажущийся объем распределения

VPA – вальпроевая кислота

Q1/Q3 – первый и третий квартили

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Барашнев, Ю. И. Эмбриофетопатии. Диагностика и профилактика аномалий центральной нервной системы и скелета / Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев. Триада-Х, 2010. – 480 с.
2. Белоусова, Е. Д. Наследственные болезни обмена веществ, проявляющиеся в периоде новорожденности / Е. Д. Белоусова, М. Ю. Никанорова, Е. А. Николаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 6. – С. 12–19.
3. Володин, Н. Н. Программная диагностика неонатальных судорог / Н. Н. Володин, М. И. Медведев, С. О. Рогаткин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2. – № 1. – С. 62–67.
4. Зенков, Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) / Л. Р. Зенков / Таганрог: Издательства ТРТУ, 1996. – 358 с.
5. Медведев, М. И. Проблемы диагностики и терапии судорожных состояний в раннем детском возрасте и пути их решения / М. И. Медведев // Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 9. – № 3. – С. 149–158.
6. Мельников, К. Н. Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран / К. Н. Мельников // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6. – № 1–2. – С. 1139–1155.
7. Новосельцев, Д. В. Терапия судорог доношенных новорожденных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: двухлетний ретроспективный анализ // Д. В. Новосельцев, Г. В. Одинцова, Д. В. Горшков [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – № 2. – С. 117–124.
8. По итогам работы XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» принята резолюция // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 219–220.

9. Понятишин, А. Е. Судороги новорожденных. Установленные, спорные и нерешенные вопросы / А. Е. Понятишин, А. Б. Пальчик, В. Н. Березин [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2010. – № 4. – С. 7–15.
10. Проскурина, С. Е. Влияние активации NMDA-рецепторов на мембранный потенциал покоя мышечной клетки в нервномышечном синапсе в условиях наличия или отсутствия ионов магния / С. Е. Проскурина, К. А. Петров, Е. Е. Никольский // Acta Naturae. – 2018. – № 3. – С. 38.
11. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М.: Геотар-Медиа, 2006. – 303 с.
12. Сергиенко, В. И. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение / В. И. Сергиенко, Р. Джеллифф, И. Б. Бондарева. – Москва, 2003. – 208 с.
13. Сиротина, З. В. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС у новорожденных детей (клиническая лекция) / З. В. Сиротина // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2017. – № 4. – С. 65–74.
14. Терентьева, К. А. Клинико-этиологическая характеристика неонатальных судорог / К. А. Терентьева, О. В. Халецкая, Т. А. Запевалова // Медицинский альманах. – 2013. – №4. – С. 114–116.
15. Федеральная служба государственной статистики. Семья, материнство и детство. Распределение новорожденных по массе тела при рождении. [Электронный ресурс]. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13807>.
16. Abend, N. S. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures / N. S. Abend, A. M. Gutierrez-Colina, H. M. Monk, [et al.] // Journal of Child Neurology. – 2011. – Vol. 26. – № 4. – P. 465–470.
17. Acharya, S. Hematologic toxicity of sodium valproate / S. Acharya, J. B. Bussel // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2000. – Vol. 22. – № 1. – P. 62–65.
18. Aduragbenro, D. A. Non-dose-dependent changes in liver enzyme levels of children with epilepsy on treatment with sodium valproate / D. A. Aduragbenro, W. E. D. Adedapo, I. O. Lagunju // Dose-Response: An International Journal. – 2020. – № 1. – P. 7.

19. Agrawal, A. A. Review on pharmacokinetics of levetiracetam in neonates / A. Agrawal, A. Banerjee // *Current Drug Metabolism*. – 2017. – Vol. 16. – № 18. – P. 727–734.
20. Ahmad, K. A. Changing antiepileptic drug use for seizures in US neonatal intensive care units from 2005 to 2014 / K. A. Ahmad, S. J. Desai, M. M. Bennett, [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2017. – Vol. 37. – № 3. – P. 296–300.
21. Aícuá-Rapún, I. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment / I. Aícuá-Rapún, P. André, A. O. Rossetti, [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2020. – Vol. 87. – № 1. – P. 22–29.
22. Aldaz, A. Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs / A. Aldaz, R. Ferriols, D. Aumente, [et al.] // *Farm Hosp*. – 2011. – Vol. 35. – № 6. – P. 326–339.
23. Alfonso, I. Intravenous valproate dosing in neonates / I. Alfonso, L. A. Alvarez, J. Gilman, [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 2000. – Vol. 15. – № 12. – P. 827–829.
24. Allegaert, K. Developmental pharmacokinetics in neonates: maturational changes and beyond / K. Allegaert, P. Mian, J. N. van den Anker // *Current Pharmacological Design*. – 2017. – Vol. 23. – № 38. – P. 5769–5778.
25. Allegaert, K. Developmental pharmacology: since neonates are not just small adults / K. Allegaert, R. Verbesselt., J. N. van den Anker // *Acta Clinica Belgica*. – 2008. – Vol. 63. – P. 16–24.
26. Anderson, B. J. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics / B. J. Anderson, N. H. G. Holford // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2008. – Vol 48. – P. 303–332.
27. Aulbach, A. D. Biomarkers in non-clinical drug development // *Comprehensive guide to toxicology in non-clinical drug development*. 2nd ed. – 2017. – 447–471 p.
28. Bassan, H. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. / H. Bassan, Y. Bental, E. Shany, [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2008. – Vol. 38. – P. 415–421.
29. Baudou E. Adverse effects of treatment with valproic acid during the neonatal period / E. Baudou, J. L. Benevent, G. Montastruc, [et al.] // *Neuropediatrics*. – 2019. – Vol. 50. – P. 31–40.

30. Baudou, E. Etiology of neonatal seizures and maintenance therapy use: a 10-year retrospective study at Toulouse Children's hospital / E. Baudou, C. Cances, C. Dimeglio, [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2019. – Vol. 19. – P. 136.
31. Beaulieu, M. J. Levetiracetam / M. J. Beaulieu // *Neonatal Network: The Journal of Neonatal Nursing*. – Vol. 32. – № 4. – P. 285–288.
32. Bittigau, P. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain / P. Bittigau, M. Sifringer, K. Genz, [et al.] // *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*. – 2002. – Vol. 99. – № 23. – P. 15089–15094.
33. Blume, H. K. Neonatal seizures: treatment and treatment variability in 31 United States pediatric hospitals / H. K. Blume, M. M. Garrison, D. A. Christalis // *Journal of Child Neurology*. – 2009. – Vol. 24. – P. 148–154.
34. Bolyan, G. B. Monitoring neonatal seizures / G. B. Boylan, N. J. Stevenson, S. Vanhatalo // *Semin Fetal Neonatal Med*. – 2013. – Vol. 18. – № 4. – P. 202–208.
35. Bondareva, I. B. Individualizing antiepileptic therapy for patients / I. B. Bondareva // In Jelliffe R.W. and Neely M. "Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications". Elsevier, 2017. – P. 327–372.
36. Bourgeois, B.F.D. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Clinical Practice // *The Treatment of Epilepsy: Principle and Practice*, 2nd ed., 1996, 728–736 p.
37. Bourin, M. Mechanism of action of valproic acid and its derivatives / M. Bourin // *SOJ Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 1–4.
38. Brion, L. P. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth / L. P. Brion, [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 1986. – Vol. 109. – № 4. – P. 698–707.
39. Broussard, L. Small size, big risk: preventing neonatal and pediatric medication errors / L. Broussard // *Nurs Womens Health*. – 2010. – Vol. 14. – P. 405–408.
40. Brown, L. Profile of retigabine-induced neuronal apoptosis in the developing rat brain / L. Brown, S. Gutherz, C. Kulick // *Epilepsia*. – 2016. – Vol. 57. – № 4. – P. 660–670.

41. Buraniqi, E. Electrographic Seizures in Preterm Neonates in the Neonatal Intensive Care Unit / E. Buraniqi, A. J. Sansevere, K. Kapur, [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 2017. – Vol. 32. – № 10. – P. 880–885.
42. Chhun, S. Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy / S. Chhun, V. Jullien, E. Rey // *Epilepsia*. – 2009. – Vol. 50. – № 5. – P. 1150–1157.
43. Cloyd, J. C. Pharmacokinetics in infancy, childhood, and adolescence // *The Treatment of Epilepsy: Principle and Practice*, 2nd ed., 1996, 737–746 p.
44. Coppini, R. Clinical research in neonates and infants: Challenges and perspectives / R. Coppini, S. H. P. Simons, A. Mugelli, [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2016. – Vol. 108. – P. 81–87.
45. Cui, J. J. Mass Spectrometry-based Personalized Drug Therapy. / J. J. Cui, L. Y. Wang, Z. R. Tan, [et al.] // *Mass Spectrometry Reviews*. – 2020. – Vol. 39. – P. 523–552.
46. Cutland, C. L. Low birth weight: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data / C. L. Cutland, E. M. Lackritz, T. Mallett-Moore, [et al.] // *Vaccine*. – 2017. – Vol. 35. – P. 6492–6500.
47. De Cock, R.F.W. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research / R. F. W. De Cock, C. Piana, E. H. Krekels, [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2011. – Vol. 67. – P. 5–16.
48. Depositario-Cabacar, D. T. High-dose intravenous levetiracetam for acute seizure exacerbation in children with intractable epilepsy / D. T. Depositario-Cabacar, J. M. Peters, A. W. Pong, [et al.] // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51. – №7. – P. 1319–1322.
49. De Rose, D. U. 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 / D. U. de Rose, S. Cairolì, M. Dionisi, [et al.] // *International Journal of Molecular Science*. – 2020. – Vol. 21. – P. 5898.

50. Deshpande, L. S. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy / L. S. Deshpande, R. J. Delorenzo // *Frontiers in Neurology*. – 2014. – № 5. – P. 11.
51. Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use. – European Medicines Agency, 2004. [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/discussion-paper-impact-renal-immaturity-when-investigating-medicinal-products-intended-paediatric\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/discussion-paper-impact-renal-immaturity-when-investigating-medicinal-products-intended-paediatric_en.pdf).
52. Donovan, M. D. Pharmacotherapy for Neonatal Seizures: Current Knowledge and Future Perspectives / M. D. Donovan, B. T. Griffin, L. Kharoshankaya, [et al.] // *Drugs*. – 2016. – Vol. 76. – № 6. – P. 647–661.
53. El-Dib, M. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns / M. El-Dib, J. S. Soul // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2017. – Vol. 22. – № 5. – P. 321–327.
54. European Medicines Agency-Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and Paediatric Committee (PDCO). GUIDELINE on the Investigation of Medicinal Products in the Term and Preterm NEONATE. 2009. [Электронный ресурс]. – URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-medicinal-products-term-preterm-neonate-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-medicinal-products-term-preterm-neonate-first-version_en.pdf).
55. Falsaperla, R. Levetiracetam in Neonatal Seizures as First-line Treatment: A Prospective Study / R. Falsaperla, G. Vitaliti, L. Mauceri, [et al.] // *Journal of Pediatric Neuroscience*. – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 24–28.
56. Falsaperla, R. Treating the symptom or treating the disease in neonatal seizures: a systematic review of the literature / R. Falsaperla, B. Scalia, A. Giugno, [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 47. – № 85. – P. 45–49.
57. Fanos, V. Personalized neonatal medicine / V. Fanos, M. J. Yurdakök // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2010. – Vol. 23. – Suppl 3. – P. 4–6.

58. Filippi, L. Topiramate concentrations in neonates treated with prolonged whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy / L. Filippi, G. la Marca, P. Fiorini, [et al.] // *Epilepsia*. – 2009. – Vol. 50. – № 11. – P. 2355–2361.
59. Fisher, R. S. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / R. S. Fisher, J. H. Cross, J. A. French, [et al.] // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58. – № 4. – P. 522–530.
60. Gillam-Krakauer, M. Neonatal hypoxia and seizures / M. Gillam-Krakauer, B. S. Carter // *Pediatric Review*. – 2012. – Vol. 22. – № 9. – P. 387–396.
61. Gilman, J. T. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures / J. T. Gilman, P. Gal, M. S. Duchowny // *Pediatrics*. – 1989. – Vol. 83. – P. 674–678.
62. Giroux, P. C. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: lack of correlation between plasma concentration and efficacy / P. C. Giroux, M. Salas-Prato, Y. Théorêt // *Seizure*. – 2009. – Vol. 18. – № 8. – P. 559–563.
63. Glass, H.C. Topiramate for the treatment of neonatal seizures / H. C. Glass, C. Poulin, M. I. Shevell // *Pediatric Neurology*. – 2011. – Vol. 44. – № 6. – P. 439–42.
64. Glass, H. C. Seizures in preterm neonates: a multicenter observational cohort study / H. C. Glass, R. A. Shellhaas, [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2017. – Vol. 72. – P. 19–24.
65. Gopagondanahalli, K. R. Preterm hypoxic-ischemic encephalopathy / K. R. Gopagondanahalli, J. Li, M. C. Fahey, [et al.] // *Frontiers of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 20. – № 4. – P. 114.
66. Grim, S. A. Correlation of levetiracetam concentrations between serum and saliva / S. A. Grim, M. Ryan, M. V. Miles // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2003. – Vol. 25. – № 1. – P. 61–66.
67. Grynnerup, A. A severe valproate overdose with complete recovery in a newborn / A. Grynnerup, I. S. Fernández, J. C. Hernández, [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 2012. – Vol. 27. – № 8. – P. 1072–1076.

68. Han, J. Y. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants / J. Y. Han, C. J. Moon, Y. A. Youn, [et al.] // *BMC Pediatrics*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 131.
69. Haroutiunian, S. Valproic acid plasma concentration decreases in a dose-independent manner following administration of meropenem: a retrospective study / S. Haroutiunian, Y. Haroutiunian, B. Ratz, [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 1363–1369.
70. He, Y. Efficacy of antiepileptic drugs in neonatal seizures: a systematic review protocol / Y. He, J. Tang, M. Zhang, [et al.] // *BMJ Paediatrics Open*. – 2020. – Vol. 4. – № 1. – P. e000683.
71. Hellström-Westas, L. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment / L. Hellström-Westas, G. Boylan, J. Ågren // *Acta Paediatrica*. – 2015. – Vol. 104. – № 2. – P. 123–129.
72. Hellström-Westas, L. An Atlas of amplitude-integrated eegs in the newborn / L. Hellström-Westas, L. S. de Vries, I. Rosen // London, UK: Parthenon Publishing; 2008. – 126 p.
73. Hiemke, C. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 / C. Hiemke, N. Bergemann, H. W. Clement, [et al.] // *Pharmacopsychiatry*. – 2018. – Vol. 51. – P. 9–62.
74. Hoseini, R. Glomerular function in neonates / R. Hoseini, H. Otukesh, N. Rahimzadeh, [et al.] // *Iran Journal of Kidney Disease*. – 2012. – Vol. 6. – P. 166–172.
75. Howson, C. P. Born Too Soon: the global action report on preterm birth / C. P. Howson, M. V. Kinney, J. Lawn // 2012, WHO [Электронный ресурс]: officialweb-site.  
URL:[https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204\\_borntoosoon-report.pdf](https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf).
76. Huang, L.-T. Neonatal seizures: Dialogues between clinic and bench / L.-T. Huang, Y.-L. Tain, M.-C. Lai, S.-N. Yang // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2012. – Vol. 111. – № 5. – P. 239–244.

77. Irvine-Meek, J. M. Pharmacokinetic study of valproic acid in a neonate / J. M. Irvine-Meek, K. W. Hall, N. H. Otten, [et al.] // *Pediatric Pharmacology (New York)*. – 1982. – Vol. 2. – № 4. – P. 317–321.
78. Isaac, J. T. R. The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity / J. T. R. Isaac, M. C. Ashby, C. J. McBain // *Neuron*. – 2007. – Vol. 54 – № 6. – P. 859–871.
79. Isabel-Lutz, C. Pharmacokinetics during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy: a literature review/C. Isabel-Lutz, K. Allegaert, J. N. de Hoon, [et al.] // *BMJ Paediatrics Open*. – 2020. – Vol. 4. – P. e000685.
80. Italiano, D. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update / D. Italiano, E. Perucca / *Clinical Pharmacokinetics*. – 2013. – Vol. 52. – P. 627–645.
81. Ito, S. Population pharmacokinetic modeling of levetiracetam in pediatric and adult patients with epilepsy by using routinely monitored data / S. Ito, I. Yano, S. Hashi, [et al.] // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2016. – Vol. 38. – № 3. – P. 371–378.
82. Iwasaki, T. The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood levels in children / T. Iwasaki, T. Toki, Y. Nonoda, [et al.] / *Brain Development*. – 2015. – Vol. 37. – № 8. – P. 773–779.
83. Jacob, S. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs / S. Jacob, A. B. Nair // *Drugs in R & D*. – 2016. – Vol. 16. – № 4. – P. 303–316.
84. Jarvie, D. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in select populations / D. Jarvie, S. H. Mahmoud // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. – 2018. – Vol. 21. – P. 149–176.
85. Jelliffe, R. W. Describing assay precision-reciprocal of variance is correct, not CV percent: its use should significantly improve laboratory performance / R. W. Jelliffe, A. Schumitzky, D. Bayard, [et al.] // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2015. – Vol. 37. – № 3. – P. 389–394.

86. Jelliffe, R. W. Individualized drug therapy for patients: basic foundations, relevant software and clinical applications / R. W. Jelliffe, M. Neely // Academic Press, 2016. – 434 p.
87. Jensen, F. E. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management / F. E. Jensen, E. J. Frances // *Clinical Perinatology*. – 2009. – Vol. 36. – № 4. – P. 881–900.
88. Jiménez-Parrilla, F. Hyperammonaemic encephalopathy due to valproic acid in the neonatal period / F. Jiménez-Parrilla, A. Pérez-Sánchez, J. M. Núñez-Solís, [et al.] // *Revue Neurologique*. – 2009. – Vol. 48. – № 11. – P. 613–614.
89. Johannessen Landmark, C. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication / C. Johannessen Landmark, A. Baftiu, I. Tysse // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2012. – Vol. 34. – № 4. – P. 440–445.
90. Johannessen, S. I. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs / S. I. Johannessen, D. Battino, D. J. Berry // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2003. – Vol. 25. – № 3. – P. 347–363.
91. Jung, Y. S. Population pharmacokinetic model of levetiracetam in Korean neonates with seizures / Y. S. Jung, S. M. Lee, M. S. Park, [et al.] // *International Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics*. – 2018. – Vol. 56. – № 5. – P. 217–223.
92. Karaoğlu, P. Intravenous Levetiracetam for Treatment of Seizures in Term and Preterm Neonates / P. Karaoğlu, S. Hız, B. İşcan, [et al.] // *Journal of Pediatric Neurosciences*. – 2020. – Vol. 15. – № 1. – P. 15–20.
93. Kearns G. L. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children / G. L. Kearns, S. M. Abdel-Rahman, S. W. Alander // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 349. – P. 1157–1167.
94. Khan, O. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates / O. Khan, E. Chang, C. Cipriani // *Pediatric Neurol*. – 2011. – Vol. 44. – № 4. – P. 265–269.

95. Khan, O. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates / O. Khan, C. Cipriani, C. Wright, [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2013. – Vol. 49. – № 5. – P. 340–343.
96. Kim, M. Differential roles of NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors in Ras-ERK signaling and AMPA receptor trafficking / M. J. Kim, A. W. Dunah, Y. T. Wang, [et al.] // *Neuron*. – 2005. – Vol. 46. – № 5. – P. 745–760.
97. Klitgaard, H. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy / H. Klitgaard, P. Verdru // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2007. – Vol. 2. – P. 1537–1545.
98. Kohelet, D. Risk factors for neonatal seizures in very low birthweight infants: population-based survey / D. Kohelet, R. Shochat, A. Lusky, [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 2004. – № 19. – P. 123–128.
99. Krasowski, M. D. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications / M. D. Krasowski // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2010. – Vol. 3. – № 6. – P. 1909–1935.
100. Kwan, P. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review / P. Kwan, M. J. Brodie // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45. – № 9. – P. 1141–1149.
101. Leary, R. An adaptive grid non-parametric approach to pharmacokinetic and dynamic (PK/PD) / R. Leary, R. Jelliffe, A. Schumitzky // *14th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems*. IEEE Computer Society, 2001.
102. Leppik, I. E. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: Age effects / I. E. Leppik, J. O. Rarick, T. S. Walczak // *Epilepsia*. – 2002. – Vol. 43. – P. 240.
103. Lewis, C. B. Phenobarbital [Электронный ресурс] / C. B. Lewis, N. Adams // *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2021. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335310/>
104. Lima-Rogel, V. Population pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures / V. Lima-Rogel, E. J. López-López, S. E. Medellín-Garibay, [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2018. – Vol. 43. – № 3. – P. 422–429.

105. Lins, R. L. Comparison of plasma and saliva concentrations of levetiracetam following administration orally as a tablet and as a solution in healthy adult volunteers / R. L. Lins, C. Otoul, F. De Smed, [et al.] // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2007. – Vol. 45. – № 1. – P. 47–54.
106. Lloyd, R. O. Electrographic seizures during the early postnatal period in preterm infants / R. O. Lloyd, J. M. O'Toole, E. Pavlidis, [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2017. – Vol. 187. – P. 18–25.
107. Lundqvist, M. Efficacy and safety of lidocaine for treatment of neonatal seizures / M. Lundqvist, J. Ågren, L. Hellström-Westas, [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2013. – Vol. 102. – № 9. – P. 863–867.
108. Luszczki, J. J. Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographic analysis / J. J. Luszczki, M. M. Andres, P. Czuczwar // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47. – № 1. – P. 10–20.
109. Maitre, N. L. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures / N. L. Maitre, C. Smolinsky, J. C. Slaughter, [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2013. – Vol. 33. – № 11. – P. 841–846.
110. Mancl, E. E. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid / E. E. Mancl, B. E. Gidal // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2009. – Vol. 43. – P. 2082–2087.
111. Manthey, D. Sulthiame but not levetiracetam exerts neurotoxic effect in the developing rat brain / D. Manthey, S. Asimiadou, V. Stefovaska, [et al.] // *Experimental Neurology*. – 2005. – Vol. 193. – P. 497–503.
112. Mathew, B. S. An initial experience with therapeutic drug monitoring of levetiracetam as reported from a pediatric clinical setting in India / B. S. Mathew, D. H. Fleming, M. Thomas // *Neurology India*. – 2012. – Vol. 60. – № 2. – P. 146–149.

113. McHugh, D. C. A Systematic review of the efficacy of levetiracetam in neonatal seizures / D. C. McHugh, S. Lancaster, L. N. Manganas // *Neuropediatrics*. – 2018. – Vol. 49. – № 1. – P. 12–17.
114. Mendoza Aguilera, M. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in daily clinical practice: high-performance liquid chromatography versus immunoassay / M. Mendoza Aguilera, M. D. Bellés Medall, M. Álvarez // *European Journal of Hospital Pharmacy*. – 2020. – Vol. 27. – P. e2-e6.
115. Merhar, S. L. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures / S. L. Merhar, K. R. Schibler, C. M. Sherwin // *The Journal of Pediatrics*. – 2011. – Vol. 159. – P. 152–154.
116. Methaneethorn J. A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid / J. Methaneethorn // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 84. – P. 816–834.
117. Mian, P. Therapeutic drug monitoring in neonates: what makes them unique? / P. Mian, R. B. Flint, D. Tibboel, [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2017. – Vol. 23. – № 38. – P. 5790–5800.
118. Mink, S. Levetiracetam compared to valproic acid: plasma concentration levels, adverse effects and interactions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S. Mink, C. Muroi, M. Seule, [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 113. – № 8. – P. 644–648.
119. Mizrahi, E. M. Characterization and classification of neonatal seizures / E. M. Mizrahi, P. Kellaway // *Neurology*. – 1987. – Vol. 37. – № 12. – P. 1983–1844.
120. Mruk, A.L. Levetiracetam in neonatal seizures: a review / A. L. Mruk, K. L. Garlitz, N. R. Leung // *Journal of Pediatric Pharmacology Therapeutics*. – 2015. – Vol. 20. – № 2. – P. 76–89.
121. Naik, G. S. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam and lamotrigine: is there a need? / G. S. Naik, R. Kodagali, B. S. Mathew, [et al.] // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2015. – Vol. 37. – № 4. – P. 437–444.

122. Ng, Y. T. Intravenous levetiracetam in children with seizures: a prospective safety study / Y. T. Ng, E. V. Hastriter, J. F. Cardenas // *Journal of Child Neurology*. – 2010. – Vol. 25. – № 5. – P. 551–555.
123. Nunes, M. L. Neonatal seizures: Is there a relationship between ictal electroclinical features and etiology? A critical appraisal based on a systematic literature review / M. L. Nunes, E. G. Yozawitz, S. Zuberi, [et al.] // *Epilepsia*. – 2019. – Vol. 4. – № 1. – P. 10–29.
124. Obeid, M. Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy / M. Obeid, A. W. Pong // *Epilepsy Research*. – 2010. – Vol. 91. – № 1. – P. 101–105.
125. Pacifici, G. M. Clinical Pharmacology of Phenobarbital in Neonates: Effects, Metabolism and Pharmacokinetics / G. M. Pacifici // *Current Pediatric Review*. – 2016. – Vol. 12. – № 1. – P. 48–54.
126. Padiyar, S. Neonatal seizures in the U.S. National inpatient population: prevalence and outcomes / S. Padiyar, L. Nusairat, A. Kadri // *Pediatrics and Neonatology*. – 2020. – Vol. 61. – № 3. – P. 303–305.
127. Park, M.K. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases / M. K. Park, K.S. Lim, T.E. Kim, [et al.] // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2012. – Vol. 34. – P. 599–603.
128. Patrizi, S. Neonatal seizures: characteristics of EEG ictal activity in preterm and fullterm infants / S. Patrizi, G. L. Holmes, M. Orzalesi, [et al.] // *Brain Development*. – 2003. – Vol. 25. – № 6. – P. 427–437.
129. Patsalos, P. N. Levetiracetam: pharmacology and therapeutics in the treatment of epilepsy and other neurological conditions / P. N. Patsalos // *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 13. – № 1. – P. 1–168.
130. Patsalos, P. N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam / P. N. Patsalos // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2004. – Vol. 43. – № 11. – P. 707–724.
131. Patsalos, P. N. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva / P. N. Patsalos, D. J. Berry // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2013. – Vol. 35. – № 1. – P. 4–29.

132. Patsalos, P. N. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies / P. N. Patsalos, D. J. Berry, B. F. D. Bourgeois // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49. – № 7. – P. 1239–1276.
133. Patsalos, P. N. In situ metabolism of levetiracetam in blood of patients with epilepsy / P. N. Patsalos, S. Ghattaura, N. Ratnaraj, [et al.] // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47. – № 11. – P. 1818–1821.
134. Pauwels, S. K. Therapeutic drug monitoring in neonates / S. Pauwels, K. Allegaert // *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*. – 2016. – Vol. 101. – P. 377–381.
135. Pigeolet, E. Population pharmacokinetics of levetiracetam in Japanese and Western adults / E. Pigeolet, P. Jacqmin, M.-L. Sargentini-Maier, [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2007. – Vol. 46. – P. 503–512.
136. Pisani, F. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy / F. Pisani, C. Facini, E. Bianchi, [et al.] // *Epilepsia*. – 2018. – Vol. 59. – № 9. – P. 1764–1773.
137. Pisani, F. The role of electroencephalogram in neonatal seizure detection / F. Pisani, E. Pavlidis // *Expert Review Neurotherapeutics*. – 2018. – Vol. 18. – № 2. – P. 95–100.
138. Pisani, F. Acute symptomatic neonatal seizures in preterm neonates: etiologies and treatments / F. Pisani, C. Spagnoli // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2018. – Vol. 23. – № 3. – P. 191–196.
139. Platt, M. J. Outcomes in preterm infants / M. J. Platt // *Public Health*. – 2014. – Vol. 128. – № 5. – P. 399–403.
140. Pokorná, P. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy in a full-term neonate: a brief review and case report / P. Pokorná, K. Hronová, M. Šíma, [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 73. – № 5. – P. 647–649.

141. Pokorná, P. Phenobarbital pharmacokinetics in neonates and infants during extracorporeal membrane oxygenation / P. Pokorná, M. Šíma, V. Vobruba, [et al.] // *Perfusion*. – 2018. – Vol. 33. – P. 80–86.
142. Pressler, R. M. Newly emerging therapies for neonatal seizures / R. M. Pressler, B. Mangum // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* – 2013. – Vol. 18 – № 4. – P. 216–223.
143. Radtke, R. A. Pharmacokinetics of levetiracetam / R. A. Radtke // *Epilepsia*. – 2001. – Vol. 42. – Suppl. 4. – P. 24–27.
144. Rahman, M. Valproic Acid [Электронный ресурс] / M. Rahman, H. Nguyen // *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2021. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644538/>
145. Ramantani, G. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures / G. Ramantani, C. Ikonomidou, B. Walter // *European Journal of Paediatric Neurology*. – 2011. – Vol. 15. – № 1. – P. 1–7.
146. Ramantani, G. Neonatal Seizures-Are We there Yet? / G. Ramantani, B. Schmitt, B. Plecko, [et al.] // *Neuropediatrics*. – 2019. – Vol. 50. – № 5. – P. 280–293.
147. Reimers, A. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines / A. Reimers, J. A. Berg, M. L. Burns // *Drug Design Development and Therapy*. – 2018. – № 12. – P. 271–280.
148. Rennie, J. M. Characterisation of neonatal seizures and their treatment using continuous EEG monitoring: a multicentre experience / J. M. Rennie, L. S. de Vries, M. Blennow, [et al.] // *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*. – 2019. – Vol. 104. – № 5. – P. F493–F501.
149. Rincon, S. P. The use of magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of pediatric patients with seizures / S. P. Rincon, M. B. Blitstein, P. A. Caruso, [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2016. – № 58. – P. 57–66.
150. Ronen, G.M. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland, Canada: a five-year cohort study / G. M. Ronen, S. Penney // *Neurology*. – 1995. – Vol. 38. – P. 518.

151. Saliba, R. M. Incidence of clinical neonatal seizures / R. M. Saliba, J. F. Annegers, E. M. Mizrahi // *Epilepsia*. – 1996. – Vol. 37. – P. 13.
152. Samanta, D. Recent advances in the diagnosis and treatment of neonatal seizures / D. Samanta // *Neuropediatrics*. – 2021. – Vol. 52. – № 2. – P. 73–83.
153. Sandoval, A. G. Antiepileptic drug therapy in neonates / A. G. Sandoval, C. J. Wusthoff // *Infectious Disease and Pharmacology Neonatology Questions and Controversies*. – 2019. – P. 207–226.
154. Schindler, T. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study / T. Schindler, L. Koller-Smith, K. Lui // *BMC Pediatrics*. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 59.
155. 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 / C. M. Sharpe, E. V. Capparelli, A. Mower, [et al.] // *Pediatric Research*. – 2012. – Vol. 72. – P. 43–49.
156. Sharpe, C. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial / C. Sharpe, G. E. Reiner, S. L. Davis // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145. – № 6. – P. e20193182.
157. Sheinberg, R. Correlation between efficacy of levetiracetam and serum levels among children with refractory epilepsy / R. Sheinberg, E. Heyman, Z. Dagan, [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2015. – Vol. 52. – № 6. – P. 624–628.
158. Shetty, A. K. Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury, and stroke / A. K. Shetty // *Frontiers in Neurology*. – 2013. – № 4. – P. 172.
159. Shetty, J. Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy – risks and benefits of anticonvulsant therapy / J. Shetty // *Development Medicine and Child Neurology*. – 2015. – Vol. 57. – P. 3.
160. Shin, J. W. Experience and pharmacokinetics of Levetiracetam in Korean neonates with neonatal seizures / J. W. Shin, Y. S. Jung, K. Park, [et al.] // *Korean Journal of Pediatrics*. – 2017. – Vol. 60. – № 2. – P. 50–54.

161. Silverstein, F. S. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures / F. S. Silverstein, D. M. Ferriero // *Pediatric Neurology*. – 2008. – Vol. 39. – № 2. – P. 77–79.
162. Silverstein, F. S. Neonatal seizures / F. S. Silverstein, F. E. Jensen // *Annals of Neurology*. – 2007. – Vol. 62. – № 2. – P. 112–120.
163. Singh, B. Treatment of neonatal seizures with carbamazepine / B. Singh, P. Singh, I. al Hifzi, [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 1996. – Vol. 11. – № 5. – P. 378–382.
164. Smits, A. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations / A. Smits, A. Kulo, J. N. de Hoon, [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2012. – Vol. 18. – P. 3119–3146.
165. Soul, J.S. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments. / J. S. Soul. // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2018. – Vol. 23. – № 3. – P. 183–190.
166. Sourbron, J. Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam / J. Sourbron, H. Chan, E. A. Wammes-van der Heijden // *Seizure*. – 2018. – Vol. 62. – P. 131–135.
167. Spagnoli, C. Symptomatic seizures in preterm newborns: a review on clinical features and prognosis / C. Spagnoli, R. Falsaperla, M. Deolmi, [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 44. – № 1. – P. 115.
168. Spagnoli, C. The independent role of neonatal seizures in epilepsy and other long-term neurological outcomes / C. Spagnoli, F. Pisani // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2019. – Vol. 61. – № 6. – P. 624.
169. Steinberg, A. Valproic acid in neonatal status convulsivus / A. Steinberg, R. S. Shalev // *Brain Development*. – 1986. – Vol. 8. – № 3. – P. 278–279.
170. Stepanova, D. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other anti-epileptic medications (AEMs) / D. Stepanova, R. G. Beran // *Seizure*. – 2014. – Vol. 23. – № 5. – P. 371–376.

171. Sulzbacher, S. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital / S. Sulzbacher, J. R. Farwell, N. Temkin, [et al.] // *New Clinical Pediatrics (Phila)*. – 1999. – Vol. 38. – № 7. – P. 387–394.
172. Suzuki, E. In vivo inhibition of acylpeptide hydrolase by carbapenem antibiotics causes the decrease of plasma concentration of valproic acid in dogs / E. Suzuki, D. Nakai, H. Ikenaga, [et al.] // *Xenobiotica*. – 2016. – Vol. 46. – P. 126–131.
173. Suzuki, E. Identification of valproic acid glucuronide hydrolase as a key enzyme for the interaction of valproic acid with carbapenem antibiotics / E. Suzuki, N. Yamamura, Y. Ogura, [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2010. – Vol. 38. – P. 1538–1544.
174. Tebedge, E. W. Moving on up? Phenobarbital vs. levetiracetam for first line treatment of neonatal seizures / E. W. Tebedge // *The University of Texas at Austin College of Pharmacy*. – UT Health San Antonio, 2018. – 18 p.
175. Toublanc, N. Retrospective population pharmacokinetic analysis of levetiracetam in children and adolescents with epilepsy: dosing recommendations / N. Toublanc, M. L. Sargentini-Maier, B. Lacroix, [et al.] // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2008. – Vol. 47. – P. 333–341.
176. Trollmann, R. HIF-1-regulated vasoactive systems are differentially involved in acute hypoxic stress responses of the developing brain of newborn mice and are not affected by levetiracetam / R. Trollmann, J. Schneider, S. Keller // *Brain Research*. – 2008. – Vol. 1199. – P. 27–36.
177. Tsuchida, T. N. American Clinical Neurophysiology Society Critical Care Monitoring Committee. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society critical care monitoring committee / T. N. Tsuchida, C. J. Wusthoff, R. A. Shellhaas // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 2013. – Vol 30. – № 2. – P. 161–173.
178. Tulloch, J. K. A Systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures / J. K. Tulloch, R. R. Carr, M. H. H. Ensom //

- The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. – 2012. – Vol. 17. – № 1. – P. 31–44.
179. Turner, M. A. Neonatal drug development / M. A. Turner // *Early Human Development*. – 2011. – Vol. 87. – P. 736–768.
180. Twomey, E. MR imaging of term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy as a predictor of neurodevelopmental outcome and late MRI appearances / E. Twomey, A. Twomey, S. Ryan, [et al.] // *Pediatric Radiology*. – 2010. – Vol. 40. – № 9. – P. 1526–1535.
181. Unal, E. Fatal valproate overdose in a newborn baby / E. Unal, U. Kaya, K. Aydin // *Human and Experimental Toxicology*. – 2007. – Vol. 26. – № 5. – P. 453–456.
182. Van den Anker, J. N. Managing drugs safely / J. N. Van den Anker // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2005. – Vol. 10. – P. 73–81.
183. Van Rooij, L. G. Treatment of neonatal seizures / L. G. Van Rooij, L. Hellström-Westas, L. S. de Vries // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2013. – Vol. 18. – № 4. – P. 209–215.
184. Van Rooij, L. G. Clinical management of seizures in newborns: diagnosis and treatment / L.G. van Rooij, M. P. van den Broek, C. M. Rademaker, [et al.] // *Paediatric Drugs*. – 2013. – Vol. 15. – № 1. – P. 9–18.
185. Vasudevan, C. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures / C. Vasudevan, M. Levene // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2013. – Vol. 18. – № 4. – P. 185–191.
186. Volpe, J. Neonatal Seizures / J. Volpe // *New England Journal of Medicine*. – 1973. – Vol. 289. – P. 413–416.
187. Wang, Y. H. Population pharmacokinetics modeling of levetiracetam in Chinese children with epilepsy / Y. H. Wang, L. Wang, W. Lu, [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2012. – Vol. 33. – P. 845–851.
188. Weeke, L. C. A novel magnetic resonance imaging score predicts neurodevelopmental outcome after perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia / L. C. Weeke, F. Groenendaal, K. Mudigonda, [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 192. – P. 33–40.

189. Weinstock, A. Prospective open-label, single-arm, multicenter, safety, tolerability, and pharmacokinetic studies of intravenous levetiracetam in children with epilepsy / A. Weinstock, M. Ruiz., D. Gerard, [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 2013. – Vol. 28. – P. 1423–1429.
190. Wietstock, S. O. Continuous video electroencephalographic (EEG) monitoring for electrographic seizure diagnosis in neonates: a single-center study / S. O. Wietstock, S. L. Bonifacio, J. E. Sullivan, [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 2016. – Vol. 31. – № 3. – P. 328–332.
191. Wen, Z. P. Influence of acylpeptide hydrolase polymorphisms on valproic acid level in Chinese epilepsy patients / Z. P. Wen, S. S. Fan, D. Can, [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2006. – № 17. – P. 1219–1225.
192. Wen, Z. P. Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients / Z. P. Wen, S. S. Fan, C. Du, [at al.] // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2017. – Vol. 42. – № 2. – P. 221–227.
193. World Health Organization. Guidelines on neonatal seizures. 2011. [Электронный ресурс]: official web-site. – URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77756/9789241548304\\_eng.pdf;sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77756/9789241548304_eng.pdf;sequence=1)
194. Wu, C. C. The effect of different carbapenem antibiotics (ertapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem) on serum valproic acid concentrations / C. C. Wu, T. Y. Pai, F. Y. Hsiao [et al.] // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2016. – Vol. 38. – P. 587–592.
195. Yozawitz, E. Pharmacotherapy for seizures in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy / E. Yozawitz, A. Stacey, R. M. Pressler // *Paediatric Drugs*. – 2017. – Vol 19. – P. 533–567.
196. Zroudil, P. Blood parameters of preterm neonates: postnatal evolution according to gestational age / P. Zroudil, C. Vasselon, C. Berger, [et al.] // *Journal of Laboratory Hematology*. – 2017. – Vol. 39. – № 3. – P. 317–328.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 23 – Индивидуальные значения демографических и клинических характеристик, характеристик терапии (на момент процедуры ТЛМ) у пациентов, включенных в фармакокинетический анализ леветирацетама

№	Пациент	Гестационный возраст, недель	Постнатальный возраст, дней	Постконцептуальный возраст, недель	Масса тела на момент измерения, кг	Рост, см	Пол	Креатинин, мкмоль/л	Суточная доза, мг/кг/сутки	Разовая доза, мг	CLCr на момент измерения, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (ф-ла Шварца)
1	1	29	24	32,4	1,84	41	ж	76,0	25	23,0	15,75
2	1	29	42	35,0	1,99	43	ж	33,9	30	29,8	37,04
3	1	29	47	35,7	2,05	43	ж	24,6	20	20,5	51,05
4	1	29	49	36,0	2,05	43	ж	29,8	20	20,5	42,14
5	2	29	20	31,9	,98	36	м	61,0	30	14,7	17,23
6	2	29	27	32,9	1,20	39	м	44,0	30	17,9	25,88
7	2	29	61	37,7	1,41	41	м	64,4	30	21,2	18,59
8	2	29	68	38,7	1,47	41	м	30,5	30	22,1	39,26
9	3	27	13	28,9	,90	32	м	88,0	30	13,5	10,62
10	3	27	36	32,1	1,20	35	м	61,0	30	18,0	16,76
11	3	27	70	37,0	1,65	43	м	45,0	30	24,8	27,91
12	4	26	19	28,7	1,18	37	м	79,0	30	17,6	13,68
13	4	26	40	31,7	1,56	41	м	31,2	30	23,4	38,38
14	5	30	30	34,3	1,95	40	м	55,0	30	29,3	21,24
15	6	27	25	30,6	1,35	39	ж	20,8	30	20,2	54,76
16	6	27	36	32,1	1,56	40	ж	26,0	30	23,4	44,93
17	7	30	37	35,3	1,81	41	м	45,1	30	27,1	26,55
18	7	30	75	40,7	1,92	42	м	42,2	30	28,8	29,07
19	8	27	55	34,9	1,94	38	м	72,0	30	29,0	15,41
20	8	27	93	40,3	2,24	42	м	21,0	30	33,6	58,41
21	9	26	37	31,3	1,42	39	м	33,9	30	21,3	33,17
22	9	26	42	32,0	1,56	39	м	56,7	30	23,4	20,09
23	10	26	12	27,7	,86	34	м	31,1	30	13,0	31,93
24	11	23	26	26,7	,66	26	ж	69,0	20	6,6	11,00
25	11	23	51	30,3	,62	22	ж	61,0	20	6,2	10,53
26	11	23	100	37,3	1,14	36	ж	58,0	30	17,1	18,13
27	11	23	107	38,3	1,29	36	ж	45,0	30	19,3	23,36
28	11	23	126	41,0	1,67	39	ж	42,0	30	25,1	27,12
29	11	23	140	43,0	1,77	42	ж	48,0	30	26,6	25,55
30	12	26	38	31,4	1,10	31	м	52,0	30	16,5	17,41
31	12	26	54	33,7	1,27	34	м	86,0	30	19,1	11,55
32	12	26	66	35,4	1,61	38	м	68,0	30	24,1	16,32
33	13	29	53	36,6	1,26	29	ж	62,0	30	18,8	13,66

№	Пациент	Гестационный возраст, неделя	Постнатальный возраст, дней	Посткон- цептуальный возраст, неделя	Масса тела на момент измерения, кг	Рост, см	Пол	Креатинин, мкмоль/л	Суточная доза, мг/кг/сутки	Разовая доза, мг	CLCr на момент измерения, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Ф-ла Шварца)
34	13	29	60	37,6	1,29	32	ж	52,0	25	16,1	17,97
35	13	29	79	40,3	1,50	39	ж	43,0	20	15,0	26,49
36	13	29	93	42,3	1,67	41	ж	50,0	20	16,7	23,95
37	14	32	21	35,0	1,88	40	м	88,0	30	28,3	13,27
38	14	32	37	37,3	2,14	42	м	47,0	30	32,0	26,10
39	14	32	44	38,3	1,99	44	м	32,3	30	29,8	39,78
40	15	36	12	37,7	3,57	52	м	103,8	30	53,6	14,63
41	16	29	25	32,6	1,93	37	м	86,0	30	28,9	12,56
42	17	27	23	30,3	1,49	37	м	71,0	30	22,3	15,22
43	17	27	30	31,3	1,78	39	м	65,0	30	26,7	17,52
44	18	29	45	35,4	1,65	39	м	48,0	30	24,8	23,42
45	18	29	50	36,1	1,76	39	м	56,0	30	26,4	20,08
46	18	29	57	37,1	1,90	39	м	63,0	30	28,4	17,85
47	18	29	59	37,4	1,82	39	м	53,0	25	22,7	21,21
48	18	29	66	38,4	1,82	39	м	54,0	25	22,7	21,09
49	18	29	78	40,1	2,02	42	м	68,0	25	25,3	18,04
50	19	30	62	38,9	2,21	42	м	40,2	30	33,2	30,51
51	20	30	23	33,3	1,68	41	м	65,0	30	25,2	18,42
52	21	30	22	33,1	1,72	45	м	61,0	30	25,8	21,54
53	22	26	34	30,9	1,24	38	ж	56,0	30	18,6	19,82
54	22	26	61	34,7	2,02	38	ж	53,0	30	30,4	20,94
55	23	25	55	32,9	1,53	39	ж	57,0	30	22,9	19,98
56	23	25	59	33,4	1,59	39	ж	51,0	30	23,8	22,33
57	24	26	15	28,1	,79	32	ж	64,0	30	11,8	14,60
58	24	26	36	31,1	1,02	33	ж	58,0	30	15,3	16,62
59	24	26	56	34,0	1,46	37	ж	45,0	30	21,9	24,01
60	25	32	21	35,0	1,88	40	м	88,0	30	28,3	13,27
61	26	26	28	30,0	1,12	35	м	61,0	30	16,9	16,76
62	26	26	40	31,7	1,27	37	м	61,0	30	19,0	17,71
63	26	26	42	32,0	1,30	37	м	52,0	40	26,0	20,78
64	26	26	48	32,9	1,31	39	м	47,0	40	26,2	24,23
65	26	26	56	34,0	1,38	40	м	49,0	30	20,7	23,84
66	26	26	84	38,0	2,02	40	м	49,0	30	30,3	23,84
67	27	26	26	29,7	1,14	32	м	73,0	30	17,1	12,80
68	27	26	33	30,7	1,16	36	м	63,0	30	17,4	16,69
69	27	26	54	33,7	1,42	40	м	50,0	30	21,4	23,36
70	28	30	9	31,3	1,60	41	м	57,0	30	24,0	21,01
71	28	30	18	32,6	1,45	43	м	56,0	30	21,8	22,42
72	28	28	20	30,9	,99	36	ж	56,0	30	14,9	18,77
73	28	30	37	35,3	2,01	43	м	54,0	30	30,1	23,25
74	28	28	39	33,6	1,32	37	ж	66,0	30	19,7	16,37

№	Пациент	Гестационный возраст, недель	Постнатальный возраст, дней	Посткон- цептуальный возраст, недель	Масса тела на момент измерения, кг	Рост, см	Пол	Креатинин, мкмоль/л	Суточная доза, мг/кг/сутки	Разовая доза, мг	CLCr на момент измерения, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (ф-ла Шварца)
75	28	28	48	34,9	1,43	38	ж	53,0	30	21,5	20,94
76	29	25	48	31,9	1,35	40	ж	50,0	30	20,3	23,36
77	29	25	53	32,6	1,45	40	ж	54,0	30	21,8	21,63
78	30	25	27	28,9	1,29	35	ж	72,0	50	32,3	14,20
79	30	25	34	29,9	1,29	35	ж	65,0	30	19,4	15,72
80	31	28	36	33,1	1,71	35	ж	63,0	30	25,7	16,22
81	31	28	50	35,1	1,82	37	ж	58,0	30	27,2	18,63
82	32	28	46	34,6	1,60	40	м	53,0	30	24,0	22,04
83	32	28	53	35,6	1,73	43	м	42,0	30	25,9	29,90
84	33	28	27	31,9	1,44	36	м	49,0	30	21,5	21,46
85	33	28	36	33,1	1,68	39	м	65,0	30	25,1	17,52
86	34	22	20	24,9	1,02	36	ж	131,0	30	15,3	8,03
87	35	29	33	33,7	2,15	45	м	57,0	30	32,2	23,06
88	35	29	37	34,3	2,40	45	м	34,3	30	36,0	38,31
89	36	29	31	33,4	1,19	36	ж	43,0	30	17,8	24,45
90	36	29	36	34,1	1,20	37	ж	42,0	40	23,9	25,73
91	37	25	44	31,3	1,52	35	ж	56,0	30	22,7	18,25
92	37	25	75	35,7	1,99	40	ж	66,0	30	29,8	17,70
93	38	26	9	27,3	1,11	34	м	97,0	30	16,7	10,24
94	38	26	53	33,6	1,82	36	м	57,0	30	27,3	18,44
95	39	28	28	32,0	1,50	38	м	55,0	30	22,5	20,18
96	40	25	51	32,3	1,15	36	ж	62,0	30	17,3	16,96
97	41	28	26	31,7	1,80	39	м	59,0	30	26,9	19,30
98	42	28	31	32,4	1,89	41	м	67,0	30	28,3	17,87
99	43	28	30	32,3	1,72	39	ж	68,0	30	25,8	16,75
100	44	25	38	30,4	1,07	32	ж	54,0	30	16,0	17,31
101	45	25	47	31,7	1,46	36	ж	44,0	30	21,9	23,89

Таблица 24 – Режимы дозирования, измерения концентрации и оцененные индивидуальные значения ФК параметров пациентов, включенных в фармакокинетический анализ леветирацетама

№	Пациент	Постконцептуальный возраст, недель	Масса тела на момент измерения, кг	Суточная доза, мг/кг/сутки	Разовая доза, мг/кг	CLC <sub>г</sub> на момент измерения, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Измерения концентрации			K <sub>el</sub> , 1/ч	CL, л/ч/кг	CL, мл/мин/кг	V, л/кг
							C <sub>max</sub> , мкг/мл	C <sub>min</sub> , мкг/мл	Концентрация в середине интервала дозирования, мкг/мл				
1	1	32,4	1,84	25	23,0	15,75	9,4	8,7	0,0618	0,087	1,447	1,404	
2	1	35,0	1,99	30	29,8	37,04	35,7	17,4	0,0463	0,038	0,637	0,826	
3	1	35,7	2,05	20	20,5	51,05	25,3	9,2	0,0130	0,015	0,251	1,160	
4	1	36,0	2,05	20	20,5	42,14	18,8	6,7	0,0123	0,014	0,239	1,166	
5	2	31,9	0,98	30	14,7	17,23	24,4	13,6	0,0093	0,011	0,177	1,145	
6	2	32,9	1,20	30	17,9	25,88	16,3	8,3	0,0576	0,117	1,942	2,023	
7	2	37,7	1,41	30	21,2	18,59	24,3	13,4	0,0540	0,084	1,398	1,553	
8	2	38,7	1,47	30	22,1	39,26	9,4	7,4	0,0684	0,121	2,024	1,776	
9	3	28,9	0,90	30	13,5	10,62	15,3	7,6	0,0164	0,031	0,512	1,872	
10	3	32,1	1,20	30	18,0	16,76	16,9	10,7	0,0550	0,106	1,758	1,918	
11	3	37,0	1,65	30	24,8	27,91	19,8	9,3	0,0620	0,097	1,613	1,561	
12	4	28,7	1,18	30	17,6	13,68	19,7	16,5	0,0130	0,019	0,311	1,437	
13	4	31,7	1,56	30	23,4	38,38	16,7	7,5	0,0650	0,108	1,802	1,663	
14	5	34,3	1,95	30	29,3	21,24	37,4	18,0	0,0156	0,013	0,224	0,861	
15	6	30,6	1,35	30	20,2	54,76	25,5	12,2	0,0167	0,021	0,349	1,254	
16	6	32,1	1,56	30	23,4	44,93	15,4	11,5	0,0620	0,102	1,696	1,641	
17	7	35,3	1,81	30	27,1	26,55	18,0	9,8	0,0300	0,040	0,664	1,328	
18	7	40,7	1,92	30	28,8	29,07	14,6	9,4	0,0695	0,095	1,577	1,362	
19	8	34,9	1,94	30	29,0	15,41	21,7	11,2	0,0259	0,031	0,513	1,188	
20	8	40,3	2,24	30	33,6	48,41	13,7	6,9	0,0818	0,096	1,602	1,175	
21	9	31,3	1,42	30	21,3	33,17	17,4	8,9	0,0248	0,038	0,640	1,549	
22	9	32,0	1,56	30	23,4	20,09	18,2	10,8	0,0598	0,096	1,601	1,606	
23	10	27,7	0,86	30	13,0	31,93	25,7	18,4	0,0089	0,011	0,179	1,204	
24	11	26,7	0,66	20	6,6	11,00	16,3	11,1	0,0455	0,109	1,821	2,401	
25	11	30,3	0,62	20	6,2	10,53	18,7	11,2	0,0289	0,060	1,001	2,075	
26	11	37,3	1,14	30	17,1	18,13	28,0	13,0	0,0469	0,068	1,130	1,446	
27	11	38,3	1,29	30	19,3	23,36	17,1	9,5	0,0567	0,105	1,758	1,860	
28	11	41,0	1,67	30	25,1	27,12	18,7	8,5	0,0626	0,097	1,618	1,551	
29	11	43,0	1,77	30	26,6	25,55	20,0	8,1	0,0627	0,092	1,535	1,469	
30	12	31,4	1,10	30	16,5	17,41	16,0	11,4	0,0163	0,027	0,456	1,677	
31	12	33,7	1,27	30	19,1	11,55	25,2	10,7	0,0545	0,094	1,571	1,730	
32	12	35,4	1,61	30	24,1	16,32	18,6	9,4	0,0620	0,099	1,655	1,601	
33	13	36,6	1,26	30	18,8	13,66	33,3	16,7	0,0091	0,008	0,133	0,876	
34	13	37,6	1,29	25	16,1	17,97	16,7	9,4	0,0547	0,096	1,593	1,747	
35	13	40,3	1,50	20	15,0	26,49	14,2	8,5	0,0574	0,086	1,438	1,503	
36	13	42,3	1,67	20	16,7	23,95	10,7	7,8	0,0087	0,005	0,088	0,605	

№	Пациент	Постконцептуальный возраст, недель	Масса тела на момент измерения, кг	Суточная доза, мг/кг/сутки	Разовая доза, мг/кг	CLC <sub>г</sub> на момент измерения, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Измерения концентрации			K <sub>el</sub> , 1/ч	CL, л/ч/кг	CL, мл/мин/кг	V, л/кг
							С <sub>max</sub> , мкг/мл	С <sub>min</sub> , мкг/мл	Концентрация в середине интервала дозирования, мкг/мл				
37	14	35,0	1,88	30	28,3	13,27	25,4	13,9	0,0222	0,024	0,399	1,077	
38	14	37,3	2,14	30	32,0	26,10	21,5	9,4	0,0646	0,079	1,311	1,218	
39	14	38,3	1,99	30	29,8	39,78	14,7	10,7	0,0478	0,062	1,026	1,288	
40	15	37,7	3,57	30	53,6	14,63	26,4	16,3	0,0546	0,039	0,650	0,714	
41	16	32,6	1,93	30	28,9	12,56	20,4	13,4	0,0230	0,028	0,462	1,204	
42	17	30,3	1,49	30	22,3	15,22	21,9	12,7	0,0186	0,023	0,384	1,238	
43	17	31,3	1,78	30	26,7	17,52	11,4	8,0	0,0663	0,097	1,622	1,468	
44	18	35,4	1,65	30	24,8	23,42	10,6	5,5	0,0610	0,094	1,565	1,539	
45	18	36,1	1,76	30	26,4	20,08	16,2	6,0	0,0760	0,113	1,886	1,489	
46	18	37,1	1,90	30	28,4	17,85	25,7	9,1	0,0635	0,087	1,451	1,371	
47	18	37,4	1,82	25	22,7	21,21	15,0	8,7	0,0623	0,088	1,474	1,420	
48	18	38,4	1,82	25	22,7	21,09	14,1	8,3	0,0621	0,088	1,469	1,419	
49	18	40,1	2,02	25	25,3	18,04	11,2	4,5	0,0819	0,106	1,774	1,299	
50	19	38,9	2,21	30	33,2	30,51	26,7	20,1	0,0183	0,017	0,279	0,914	
51	20	33,3	1,68	30	25,2	18,42	18,3	9,9	0,0258	0,036	0,595	1,383	
52	21	33,1	1,72	30	25,8	21,54	14,7	7,4	0,0497	0,072	1,194	1,442	
53	22	30,9	1,24	30	18,6	19,82	11,8	9,4	0,0248	0,048	0,805	1,947	
54	22	34,7	2,02	30	30,4	20,94	12,2	9,7	0,0679	0,088	1,459	1,290	
55	23	32,9	1,53	30	22,9	19,98	11,4	6,0	0,0593	0,099	1,650	1,670	
56	23	33,4	1,59	30	23,8	22,33	11,8	10,0	0,0613	0,099	1,649	1,614	
57	24	28,1	0,79	30	11,8	14,60	9,6	4,5	0,0284	0,081	1,346	2,843	
58	24	31,1	1,02	30	15,3	16,62	17,7	8,0	0,0049	0,011	0,175	2,147	
59	24	34,0	1,46	30	21,9	24,01	17,4	8,7	0,0552	0,086	1,427	1,552	
60	25	35,0	1,88	30	28,3	13,27	25,4	13,9	0,0218	0,021	0,345	0,950	
61	26	30,0	1,12	30	16,9	16,76	23,5	14,6	0,0449	0,067	1,112	1,486	
62	26	31,7	1,27	30	19,0	17,71	16,6	9,1	0,0576	0,110	1,838	1,915	
63	26	32,0	1,30	40	26,0	20,78	16,8	9,0	0,0632	0,126	2,107	2,000	
64	26	32,9	1,31	40	26,2	24,23	14,0	8,1	0,0658	0,131	2,188	1,995	
65	26	34,0	1,38	30	20,7	23,84	12,2	11,7	0,0580	0,096	1,605	1,661	
66	26	38,0	2,02	30	30,3	23,84	12,2	8,1	0,0047	0,005	0,080	1,021	
67	27	29,7	1,14	30	17,1	12,80	16,7	8,7	0,0220	0,037	0,619	1,687	
68	27	30,7	1,16	30	17,4	16,69	16,8	9,7	0,0554	0,110	1,834	1,986	
69	27	33,7	1,42	30	21,4	23,36	12,7	6,6	0,0647	0,118	1,969	1,826	
70	28	31,3	1,60	30	24,0	21,01	15,8	9,4	0,0261	0,038	0,625	1,438	
71	28	32,6	1,45	30	21,8	22,42	16,0	10,1	0,0602	0,105	1,747	1,741	
72	28	30,9	0,99	30	14,9	18,77	9,4	8,7	0,0249	0,060	1,006	2,424	
73	28	35,3	2,01	30	30,1	23,25	12,8	8,9	0,0049	0,005	0,091	1,111	
74	28	33,6	1,32	30	19,7	16,37	10,0	6,7	0,0644	0,127	2,122	1,977	
75	28	34,9	1,43	30	21,5	20,94	11,2	5,4	0,0113	0,019	0,311	1,650	
76	29	31,9	1,35	30	20,3	23,36	16,3	6,1	0,0360	0,061	1,018	1,696	
77	29	32,6	1,45	30	21,8	21,63	14,7	6,0	0,0660	0,119	1,977	1,798	

№	Пациент	Постконцептуальный возраст, недель	Масса тела на момент измерения, кг	Суточная доза, мг/кг/сутки	Разовая доза, мг/кг	CLCr на момент измерения, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Измерения концентрации			Kel, 1/ч	CL, л/ч/кг	CL, мл/мин/кг	V, л/кг
							C <sub>max</sub> , мкг/мл	C <sub>min</sub> , мкг/мл	Концентрация в середине интервала дозирования, мкг/мл				
78	30	28,9	1,29	50	32,3	14,20	16,1	9,1	.	0,0234	0,039	0,650	1,667
79	30	29,9	1,29	30	19,4	15,72	28,0	17,6	.	0,0454	0,059	0,991	1,310
80	31	33,1	1,71	30	25,7	16,22	13,1	8,4	.	0,0494	0,073	1,222	1,484
81	31	35,1	1,82	30	27,2	18,63	15,4	7,9	.	0,0675	0,097	1,617	1,437
82	32	34,6	1,60	30	24,0	22,04	8,4	4,0	.	0,0680	0,111	1,849	1,631
83	32	35,6	1,73	30	25,9	29,90	16,7	4,7	.	0,0818	0,125	2,077	1,524
84	33	31,9	1,44	30	21,5	21,46	13,4	8,0	.	0,0315	0,054	0,892	1,699
85	33	33,1	1,68	30	25,1	17,52	18,7	11,1	.	0,0607	0,092	1,534	1,516
86	34	24,9	1,02	30	15,3	8,03	32,6	.	.	0,0239	0,049	0,824	2,069
87	35	33,7	2,15	30	32,2	23,06	21,5	11,4	.	0,0298	0,033	0,555	1,118
88	35	34,3	2,40	30	36,0	38,31	14,8	9,6	.	0,0751	0,082	1,366	1,092
89	36	33,4	1,19	30	17,8	24,45	12,3	8,7	.	0,0237	0,047	0,779	1,971
90	36	34,1	1,20	40	23,9	25,73	12,2	8,5	.	0,0611	0,130	2,173	2,134
91	37	31,3	1,52	30	22,7	18,25	29,4	11,0	.	0,0238	0,027	0,450	1,135
92	37	35,7	1,99	30	29,8	17,70	10,8	7,4	.	0,0789	0,104	1,741	1,324
93	38	27,3	1,11	30	16,7	10,24	27,3	16,0	.	0,0093	0,009	0,156	1,009
94	38	33,6	1,82	30	27,3	18,44	15,8	8,4	.	0,0564	0,074	1,226	1,304
95	39	32,0	1,50	30	22,5	20,18	13,5	8,0	.	0,0347	0,057	0,948	1,640
96	40	32,3	1,15	30	17,3	16,96	.	.	.	0,1193	0,083	1,381	0,694
97	41	31,7	1,80	30	26,9	19,30	21,4	10,1	.	0,0289	0,033	0,542	1,125
98	42	32,4	1,89	30	28,3	17,87	18,0	10,7	.	0,0265	0,031	0,517	1,171
99	43	32,3	1,72	30	25,8	16,75	16,0	8,1	.	0,0321	0,042	0,707	1,322
100	44	30,4	1,07	30	16,0	17,31	18,7	8,0	.	0,0226	0,038	0,630	1,671
101	45	31,7	1,46	30	21,9	23,89	24,5	19,4	.	0,0098	0,009	0,150	0,917

**Примечание.** Все пациенты получали леветирацетам внутривенно (30-минутная инфузия) дважды в сутки с интервалом дозирования порядка 12 часов. Концентрация C<sub>max</sub> измерялась после окончания внутривенной инфузии, C<sub>min</sub> – за несколько минут до начала инфузии, в двух случаях концентрация измерялась приблизительно в середине интервала дозирования.

**Примечание.** У пациента №1 высокие значения концентрации 9,3 – 65,3 мкг/мл, измеренные в ходе одной процедуры ТЛМ, были исключены из ФК анализа, поскольку не объяснялись ни клиническим состоянием пациента (CLCr = 52 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), ни предыдущими/ последующими измерениями.