

УДК 616.8-009.12-07-08-053.31/36

**В.Ю. Мартинюк<sup>2</sup>, Т.К. Знаменська<sup>1</sup>, В.Б. Швейкіна<sup>1</sup>,  
В.О. Галаган<sup>3</sup>, Я.Б. Бікшаєва<sup>2</sup>, Х.І. Швейкіна<sup>4</sup>**

## **Сучасний підхід до діагностики та лікування судом у новонароджених та дітей раннього віку**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової», м. Київ

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>3</sup>Медико-генетичний центр НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

<sup>4</sup>ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. 2021.4(116): 56-75. doi 10.15574/SP.2021.116.56

**For citation:** Martyniuk VYu, Znamenska TK, Shveikina VB, Galagan VA et al. (2021). Modern approach to diagnosis and treatment of seizures in newborns and early age children. Modern Pediatrics. Ukraine. 4(116): 56-75. doi 10.15574/SP.2021.116.56

Стаття присвячена актуальній проблемі неонатології та дитячої неврології — питанням діагностики та лікування судом у новонароджених та дітей раннього віку.

Наведено алгоритм діагностики і лікування епілептичних нападів у дітей.

Зазначено, що терапевтичний ефект більшості протиепілептичних препаратів складається з модуляції потенціал-залежних і ліганд-залежних каналів мембран нейронів кори головного мозку, підсилення гальмівної синаптичної передачі або гальмування активуючої синаптичної передачі.

Висвітлено питання фармакокінетики й фармакодинаміки протиепілептичних препаратів з урахуванням вікових особливостей дитячого організму, зокрема, новонароджених та дітей раннього віку.

Визначено проблеми медикаментозної взаємодії. Розглянуто властивості окремих протиепілептичних препаратів, застосовуваних у новонароджених та дітей раннього віку.

Підкреслено «полярні» відмінності в роботі фенобарбіталу, які залежать від стадії епілептогенезу, а саме, пригнічення епілептиформної активності на ранній стадії епілептогенезу та її підсилення у сформованому епілептичному вогнищі (епілептичній системі).

Наведено дані літератури щодо диференційованого лікування окремих епілептичних синдромів.

Розглянуто питання щодо перспективи лікування генетично детермінованих захворювань, які супроводжуються судомами, пов'язаними з порушенням метаболізму. Наголошено на сучасних високотехнологічних методах лікування цих захворювань. Показано роль дієтотерапії, кофакторної терапії в лікуванні спадкових захворювань обміну речовин, зокрема, кетогенної дієти як методу альтернативного лікування при фармакорезистентних епілепсіях у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** новонароджений, епілепсія, епілептична енцефалопатія, лікування, протиепілептичні препарати, огляд.

### **Modern approach to diagnosis and treatment of seizures in newborns and early age children**

**V.Yu. Martyniuk<sup>2</sup>, T.K. Znamenska<sup>1</sup>, V.B. Shveikina<sup>1</sup>, V.A. Galagan<sup>3</sup>, Y.B. Bikshaeva<sup>2</sup>, Kh.I. Shveikina<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup>Medical Genetics Center NDSL «OKHMATDYT» of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

<sup>4</sup>SI «Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

The article is devoted to the topical problem of neonatology and pediatric neurology — the diagnosis and treatment of seizures in newborns and young children.

The work presents an algorithm for the diagnosis and treatment of epileptic seizures in children. It is indicated that the therapeutic effect of most antiepileptic drugs consists of modulation of voltage-gated and ligand-gated channels of membranes of neurons of the cerebral cortex, enhancement of inhibitory synaptic transmission or inhibition of activating synaptic transmission.

The issues of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiepileptic drugs are considered, taking into account the age characteristics of the child's body, in particular, newborns and early age children.

The problems of drug interaction were discussed. The properties of individual antiepileptic drugs, which are used in newborns and young children, are considered.

Emphasized are «polar» differences in the work of phenobarbital, which depend on the stage of epileptogenesis, namely: suppression of epileptiform activity at the early stage of epileptogenesis and its enhancement in the already formed epileptic focus (epileptic system).

The literature data on the differentiated treatment of certain epileptic syndromes are presented.

The issues on the prospects for the treatment of genetically determined diseases, which are accompanied by seizures associated with metabolic disorders, are considered. The modern high-tech methods of treatment of these diseases are noted. The role of diet therapy, co-factor therapy in the treatment of hereditary metabolic disorders, in particular, the ketogenic diet as a method of alternative treatment for drug-resistant epilepsy in children, is shown.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** newborn, epilepsy, epileptic encephalopathy, treatment, antiepileptic drugs, review.

### **Современный подход к диагностике и лечению судорог у новорожденных и детей раннего возраста**

**В.Ю. Мартинюк<sup>2</sup>, Т.К. Знаменская<sup>1</sup>, В.Б. Швейкіна<sup>1</sup>, В.А. Галаган<sup>3</sup>, Я.Б. Бікшаєва<sup>2</sup>, Х.І. Швейкіна<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени академика Е.М. Лукьяновой», г. Киев

<sup>2</sup>Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>3</sup>Медико-генетический центр НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, г. Киев

<sup>4</sup>ДУ «Научно-исследовательский институт психиатрии МЗ Украины», г. Киев

Статья посвящена актуальной проблеме неонатологии и детской неврологии — вопросам диагностики и лечения судорог у новорожденных и детей раннего возраста.

Представлен алгоритм діагностики і лічення епілептичних припадків у дітей. Указано, що терапевтичний ефект більшості протиепілептичних препаратів складається з модуляції потенціал-зависимих і ліганд-зависимих каналів мембран нейронів кори головного мозку, посилення тормозної синаптичної передачі або торможения активуючої нейротрансмітерної передачі.

Розглянуті питання фармакокінетики і фармакодинаміки протиепілептичних препаратів з урахуванням вікових особливостей дитячого організму, зокрема, новонароджених і дітей раннього дитячого віку.

Визначені проблеми медикаментозного взаємодіяння. Розглянуті властивості окремих протиепілептичних препаратів, використовуваних у новонароджених і дітей раннього віку. Підкреслено «полярні» відмінності в роботі фенобарбіталу, залежачі від стадії епілептогенезу, а саме, подавлення епілептиформної активності на ранній стадії епілептогенезу і її посилення в уже сформованому епілептичному очагу (епілептичній системі).

Наведено дані літератури по диференційованому ліченню окремих епілептичних синдромів.

Розглянуті питання з перспектив лічення генетично детермінованих захворювань, супроводжуваних судомними нападами, пов'язаними з порушенням метаболізму. Згадані сучасні високотехнологічні методи лічення цих захворювань. Показано роль дієтотерапії, кофакторної терапії в ліченні спадкових порушень обміну речовин, зокрема, кетогенної дієти як методу альтернативного лічення при фармакорезистентних епілепсіях у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** новонароджений, епілепсія, епілептична енцефалопатія, лічення, протиепілептичні препарати, огляд

**Н**еонатальний період є найбільш вразливим щодо виникнення судом. Так, серед доношених дітей частота неонатальних судом коливається в межах від 0,7 до 2,7 на 1000 живих новонароджених, проте в передчасно народжених — від 57,5 до 132 на 1000 немовлят [3].

Водночас, за даними різних дослідників, ризику несприятливих неврологічних наслідків у новонароджених із неонатальними судомами достатньо високі. J.H. Ellenberg та ін. [29] наголошують, що у 20% дітей після перенесених неонатальних судом надалі спостерігається розвиток епілепсії. За даними R.R. Clancy та A. Legido, у популяції новонароджених із тяжким перинатальним ушкодженням головного мозку в 56% дітей з неонатальними судомами в подальшому відмічається трансформація в епілепсію [23]. P.J. Brunquell та ін. [19] у катamnестичному спостереженні дітей з неонатальними судомами впродовж 3 років вказують на зміни в неврологічному статусі — у 59%, затримку психічного розвитку — у 40%, дитячий церебральний параліч — у 43%, епілепсію — у 21%.

Вищевикладені результати наукових досліджень визначають необхідність діагностики судом у новонароджених та дітей раннього віку, а також підбір раціональної терапевтичної тактики.

Тактика ведення новонароджених та дітей раннього віку з судомами є індивідуальною, однак алгоритм діагностики й лікування потребує уніфікації. Такі дії полегшать і пришвидшать надання ефективної кваліфікованої допомоги дітям, зокрема, новонародженим і передчасно народженим дітям. Нині монотерапія протисудомними препаратами ефективна не більш ніж у 60–70% випадків неонатальних судом, водночас перевагу надають препаратам першої лінії — фенобарбіталу і бензодіазепінам. Надалі 30–40% пацієнтів потребують комбіну-

вання в підборі протиепілептичних препаратів (ПЕП).

**Діагностично-лікувальний алгоритм епілептичних нападів у дітей, враховуючи новонароджених та дітей раннього віку, складається з таких етапів:**

**Критерії встановлення діагнозу (ІЛАЕ, 2017) [38]:**

- принаймні два неспровоковані (або рефлексорні) напади з інтервалом понад 24 год;
- один неспровокований (або рефлексорний) напад та ймовірність подальших нападів, подібний до загального ризику рецидиву (щонайменше 60%) після двох неспровокованих нападів упродовж наступних 10 років;
- діагностика епілептичного синдрому.

**Скарги (батьків дитини):**

- наявність пароксизмальних станів (нападів);
- уточнення характеру нападу: із втратою свідомості, без втрати свідомості, з руховим компонентом або без нього, частота, тривалість.

**Анамнез:**

- вік дебюту;
- стан соматичного і неврологічного статусу до нападу;
- з'ясування спадковості.

**Клінічне обстеження:**

- **неврологічний статус (у тому числі статокінетичний, психопередмовленнєвий, мовленнєвий розвиток).**

**Інструментальне обстеження:**

- Електроенцефалографія (ЕЕГ) з реєструванням фонових активностей (оцінка відповідно до віку дитини), проведення функціональних проб (з урахуванням віку дитини) і/або ЕЕГ-відеомоніторинг — обов'язкова реєстрація періоду неспання

та фаз сну, за можливості, реєстрування іктального компоненту. Патерни підтвердження епілептичного нападу (ЕЕГ-динамічне дослідження як у міжнападний період, так і під час нападу: генералізовані, фокальні комплекси «пік-повільна хвиля», поліпіки, гіпсаритмія, «burds-suppression» та інші епілептиформні зміни;

- Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку в стандартному режимі (3–7 Тесла), в епірежимі — для виявлення структурних змін (епілептогенного) вогнища.

**За відсутності органічних змін на МРТ головного мозку доцільно проводити метаболічну та генетичну панель дослідження, зокрема:**

- **Метаболічне дослідження.**
- **Генетичне дослідження:**

✓ каріон — у разі підозрі на хромосомну патологію, у тому числі молекулярно-цитогенетичне (*fluorescence in situ hybridization — FISH метод*);

✓ молекулярно-генетичні методи:

— *метод порівняльної геномної гібридизації (Comparativ Genomic Hybridization — CGH)*, який дає змогу діагностувати мікроперебудови хромосом у вигляді мікрodelецій та мікродублікацій;

— *секвенування нового покоління (Next Generation Sequencing — NGS)*, для визначення генних мутацій;

— повногеномне секвенування (у разі потреби).

- **Лабораторне дослідження (за показаннями):**

✓ загальний аналіз крові;

✓ біохімічний аналіз крові (печінкова і ниркова панелі) з урахуванням побічних ефектів ПЕП — гепато- і нефротоксичності;

✓ визначення рівня ПЕП у крові є необхідним за:

— низької ефективності терапії;

— зміни дози або переходу з брендового на генеричний (або з генеричного на брендовий, з генеричного на інший генеричний) препарат;

— зміни супутньої терапії.

**Диференційний діагноз та обґрунтування додаткових методів дослідження: диференціація епілептичного нападу від неепілептичного пароксизму:**

- наявність особливостей клінічних проявів, зокрема: спонтанність виникнення, регулярність повторення, стереотипність

проявів нападів, переднападних і післянападних станів, короткотривалість, наростання поліморфізму й темпоралізація процесу;

- наявність кореляції клінічного та електричного феноменів (за даними ЕЕГ);
- проведення диференційного діагностування відповідно до етіологічного принципу (проект класифікації епілепсії ILAE, 2017 р.) [90].

**У разі клініко-електроенцефалографічного підтвердження епілептичного нападу, епілептичного синдрому та визначення етіологічного фактора можна розпочати лікування ПЕП з урахуванням принципів медикаментозної корекції:**

**Призначення ПЕП**

**Вибір ПЕП залежить від:**

- типу нападу;
- типу епілепсії;
- віку дитини.

**Примітка:** у разі підтвердження інфекційної, імунної, метаболічної етіології слід проводити лікування відповідно до етіологічного фактора.

- **ПЕП I лінії вибору (монотерапія);**
- **ПЕП II лінії вибору (монотерапія);**
- **перехід на терапію двома ПЕП** (із перших двох обирають той, який був ефективнішим, широкого спектра дії, краще переносився хворим);
- **призначення раціональної полі терапії (VPA+CBZ/ОХС; VPA+ESM/VGB/GBP; VPA+LEV; TPM+LTG [63].**

Визначення рівня ПЕП у крові

- **Визначення показань до альтернативних або адитивних (допоміжних) методів лікування:**

✓ гормонотерапія;

✓ лікування імуноглобулінами;

✓ дієтотерапія;

✓ кофакторна терапія;

✓ вітамінотерапія як різновид кофакторної терапії;

✓ ферментозамісна терапія (лізосомні хвороби);

✓ енерготропна терапія (мітохондріальні хвороби);

✓ стимулювання *nervus vagus*;

✓ нейрохірургічна корекція.

Фізіологічні особливості дитячого віку, зокрема, новонароджених та дітей раннього віку, мають значні відмінності від дорослих та дітей старшого віку. Вони вносять значні зміни в процеси всмоктування, розподілу, метаболізму та екскреції лікарських препаратів [61,64].

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри антиконвульсантів [37]

| ПЕП | Біодоступність (%) | Пік концентрації (год) | Зв'язування білками плазми (%) | T1/2 (год) | Час на встановлення стабільної концентрації (доба) | Елімінація    |
|-----|--------------------|------------------------|--------------------------------|------------|--|---------------|
| CBZ | 75–85              | 2–12                   | 75                             | 3–25       | 5 (20–30)  | печінка       |
| PB  | >90                | 1–6                    | 45                             | 40–130     | 20   | печінка/нирки |
| PHT | >90                | 2–12                   | 90                             | 12–30      | 14–28  | печінка       |
| VPA | 90–100             | 1–8                    | 70–93                          | 5–18       | 2–3  | печінка       |
| ETS | >90                | 1–4                    | <10                            | 20–70      | 7–12   | печінка       |
| CZP | >90                | 1–4                    | 85                             | 20–40      | 6–17   | печінка       |
| LTG | >90                | 1–3                    | 55                             | 12–60      | 3–13   | печінка       |
| LEV | 90–100             | 0,6–1,3                | 0                              | 5–8        | 2  | нирки         |
| OXC | >90                | 1–5                    | 40–60                          | 8–10       | 2  | печінка/нирки |
| TPM | >80                | 1–4                    | 15                             | 12–30      | 3–5  | печінка/нирки |
| VGB | >80                | 0,5–2                  | 0                              | 4–8        | 2  | нирки         |

Примітки: CBZ – карбамазепін, PB – фенобарбітал, PHT – фенітоїн, VPA – вальпроат, ETS – етосукцимід, CZP – клоназепам, LTG – ламотриджин, LEV – леветирацетам, OXC – окскарбазепін, TPM – топірамат, VGB – вігабатрин.

Підбір ефективної та безпечної терапії в новонароджених має ґрунтуватися на знаннях про фізіологічні характеристики новонароджених, а також про фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики самого лікарського препарату. У дітей процес дозрівання органів і систем приводить до швидких і значних змін фармакокінетики отриманого препарату, особливо виражених у перші постнатальні місяці [2,30,33,96].

Щодо особливостей фізіології новонароджених слід зазначити, що гастроінтестинальна абсорбція в них уповільнена. Передусім це стосується нерозчинних ПЕП, зокрема, карбамазепіну й фенітоїну, які показують погану біодоступність у новонароджених, зокрема в передчасно народжених, враховуючи рН середовища шлунка, яке залишається нейтральним впродовж перших 10–15 діб життя та знижується до рівня дорослих протягом 2 років життя. До того варто враховувати уповільнене й нестабільне вивільнення шлункового вмісту протягом перших 6–8 місяців життя.

Деякі ПЕП зв'язуються білками плазми крові, передусім альбуміном. Фракція препарату, не пов'язана з білками плазми, проникає через гематоенцефалічний бар'єр і чинить антиконвульсивну дію. Тому зміна ступеня зв'язування препарату білками має важливе клінічне значення. Зв'язування з плазменними білками таких ПЕП, як фенітоїн, фенобарбітал і вальпроєва кислота, значно знижене в новонароджених, особливо якщо дитина народжена передчасно. Це наслідок циркуляції фетального альбуміну, який має меншу здатність зв'язуватися з ПЕП, гіпоальбумінемії, а також конкурентної дії ендogenous білірубину та вільних жирних кислот щодо антиконвульсантів. Зазначені

особливості викликають, з одного боку, збільшення об'єму вільної фракції препарату, а з іншого – призводять до зниження загальної концентрації його в плазмі. Тому дуже важливою є коректна інтерпретація даних терапевтичного лікарського моніторингу в новонароджених, особливо передчасно народжених дітей.

Проведення моніторингу вільної фракції антиконвульсанту може бути доцільним у період новонародженості, у разі захворювання печінки й нирок, хірургічних втручань (табл. 1).

Більшість із застосовуваних ПЕП переважно виводяться з організму завдяки печінковому метаболізму, здійснюваному мікросомальними ферментами гепатоцитів. Серед «нових» ПЕП винятком є леветирацетам і вігабатрин (табл. 1).

Є два основні сімейства печінкових ферментів: **цитохром Р-450 (СYP)** і **уридин дифосфатглюкуронілтрансфераза (UGT)**.

У новонароджених, особливо народжених незрілими, ферментативна активність у печінці (СYP) недостатня (близько 50–70% від рівня дорослої людини), і ПЕП, які піддаються метаболізму перед виведенням з організму, елімінуються дуже повільно. Упродовж постнатального розвитку активність печінкових ферментів швидко зростає і досягає піку до 6 місяців життя. Метаболічні процеси, які містять глюкоронізацію, досягають відносної зрілості тільки до 3–4 років життя, що має значення для таких ПЕП, як ламотриджин і вальпроєва кислота.

Нещодавно застосовувані ПЕП, леветирацетам і вігабатрин, виводяться з організму винятково через нирки в незміненому вигляді. Цей факт слід враховувати в період новонародженості, коли ниркова екскреція знижена і ПЕП, які елімінуються через нирки, мають великий період напіврозпаду.

Більшість важливих лікарських взаємодій ПЕП зумовлені, як зазначалося вище, змінами в системі **ферменту P450**. Цей метаболічний процес може бути **індукований або інгібований** унаслідок використання різних ПЕП.

Відомо, що **карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал** є одними з найпотужніших **індукторів ферментів печінки**. Через це фармакокінетичні взаємодії між ПЕП (та іншими препаратами) є дуже частими і можуть істотно впливати на рівень препаратів у плазмі крові [37].

Існують антиконвульсанти, які не впливають на рівень інших ПЕП, з одного боку, і не змінюють своєї концентрації під дією ПЕП — з іншого боку. До них належать леветирacetам і габапентин. Вігабатрин не піддається сторонньому впливу, хоча сам знижує концентрацію фенітоїну. Ламотриджин і топірамат не впливають на інші антиконвульсанти, проте самі підпадають під цей вплив.

Серед важливих взаємодій між ПЕП у лікувальній практиці виділяють:

**Індукуючий ефект** карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу і примідону на ферменти P450 і UGT, який часто призводить до клінічно значущого зниження рівня етосуксимида, ламотриджину, окскарбазепіну, тіагабіну, топірамату, вальпроату.

**Інгібіторний ефект** вальпроатів (на CYP2C9, CYP2C19 і UGT1A4) іноді до 80% може збільшити рівень фенобарбіталу і ламотриджину й майже завжди потребує зміни дози. Вальпроати менш ефективно впливають на концентрацію фенітоїну й карбамазепіну.

Водночас тривалі напади в новонароджених пов'язані з ймовірним несприятливим прогнозом і можуть призводити до формування стій-

ких порушень рухового та інтелектуального розвитку. Підбір ПЕП з урахуванням особливостей метаболізму, а також функціонування незрілого мозку дає змогу в багатьох випадках запобігти несприятливому наслідку захворювання.

Відомо, що **деполяризації** нейронів можна запобігти або шляхом послаблення збудження, викликаного струмами іонів  $\text{Na}^+$  й  $\text{Ca}^{2+}$  та нейро-медіаторами глутаматом і аспартатом, або шляхом **посилення гальмування**, яке досягається струмами іонів  $\text{Cl}^-$  і  $\text{K}^+$ , а також нейро-медіатором ГАМК. За цим принципом можна запропонувати класифікацію ПЕП, яка містить препарати як старого, так і нового покоління.

**Класифікація ПЕП за здатністю впливати на процеси збудження й гальмування в центральній нервовій системі дітей і дорослих.**

**1. ПЕП, що послаблюють збудження**

**1.1. ПЕП, що блокують або модифікують іонну провідність вольтаж-залежних  $\text{Na}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів (іони надходять усередину клітини):** фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин, топірамат, зонісамід, фелбамат, фенобарбітал, вальпроат, габапентин, етосукцимід ( $\text{Ca}^{2+}$ ), леветирacetам ( $\text{Ca}^{2+}$ ) та ін.

**1.2. ПЕП, що блокують збуджувальні глутаматні рецептори (NMDA, AMPA, кайнатні), метаботропні G-протеїн-пов'язані глутаматні рецептори):** фенобарбітал, карбамазепін, окскарбазепін, вальпроати, леветирacetам, топірамат, ламотриджин, зонісамід та ін.

**2. ПЕП, що підсилюють гальмування**

**2.1. ПЕП, що активують іонну провідність  $\text{K}^+$ -каналів (іони надходять із клітини), відкривачі  $\text{K}^+$ -каналів:** ретигабін, окскарбазепін та ін.

Таблиця 2

Механізм дії основних протиепілептичних препаратів [17]

| ПЕП | Глутамат |      |    |    | ГАМКА $\text{Cl}^-$ | $\text{Na}^+$ | $\text{Ca}^{2+}$ | $\text{K}^+$ | Карбоангідраза |
|-----|----------|------|----|----|---------------------|---------------|------------------|--------------|----------------|
|     | NMDA     | AMPA | KA | QA |                     |               |                  |              |                |
| PB  | +        | +    |    |    | +++                 |               | +                |              |                |
| PHT |          |      |    |    |                     | +++           | +(L)             |              |                |
| CMZ | +        | +    | +  | +  | +                   | +++           | +(L)             |              |                |
| VPA | +        | +    | +  | +  | ++                  | +             | +(T)             |              |                |
| ESM |          |      |    |    |                     |               | +++ (T)          |              |                |
| BZD |          |      |    |    | +++                 |               |                  |              |                |
| TPM |          | +    | +  |    | ++                  | ++            | ++               |              | +              |
| LTG |          |      | +  |    |                     | +++           | +                |              |                |
| GBP |          |      |    |    | ++                  | +             | +                |              |                |
| LEV | +        | +    |    |    | +                   |               | +(N)             |              |                |
| OXC | +        |      |    |    |                     | +++           | +(N,P)           | +            |                |
| ZNS | +        |      |    |    | +                   | ++            | ++(T)            |              | +              |
| VGB |          |      |    |    | +++                 |               |                  |              |                |

Примітки: BZD — бензодіазепін; CMZ — карбамазепін; ESM — етосукцимід; GBP — габапентин; LEV — леветирacetам; LTG — ламотриджин; OXC — окскарбазепін; PB — фенобарбітал; PHT — фенітоїн; TPM — топірамат; VPA — вальпроати; VGB — вігабатрин; ZNS — зонісамід.

**2.2. ПЕП, що підсилюють гальмівну дію ГАМК:** бензодіазепіни, барбітурати, вальпроати, леветирацетам, габапентин, топірамат, тіагабін, вігабатрин, зонісамід та ін.

Терапевтичний ефект більшості ПЕП ґрунтується на модуляції каналів нейронів кори головного мозку, посиленні гальмівної синаптичної передачі або гальмуванні активуючої синаптичної передачі. Установлено, що фенітоїн, ламотриджин і препарати з групи карбамазепіну впливають на швидку інактивацію натрієвих каналів, водночас, лакосамід — на повільну. Топірамат впливає на функціонування ГАМК-залежних каналів [18]. Блокаторами низьковольтажних кальцієвих каналів є етосукцимід, а високовольтажних — габапентин і прегабалін. Розглянуто ГАМК-ергічні впливи деяких препаратів: пролонгування відкриття хлорних каналів у барбітуратів; інгібування ГАМК-трансамінази вігабатрином і вальпроатами, блокування зворотного захоплення ГАМК у синапсі тіагабіном [24].

Ca<sup>2+</sup>(Т-тип) — низьковольтажні потенціал-залежні кальцієві канали; Ca<sup>2+</sup>(L-тип) — високовольтажні потенціал-залежні кальцієві канали; Ca<sup>2+</sup>(N-тип) — високовольтажні потенціал-залежні кальцієві канали; Ca<sup>2+</sup>(Р-тип) — високовольтажні потенціал-залежні кальцієві канали.

Вибір тактики терапії епілепсії в педіатричній практиці, особливо в перші місяці життя дитини, є досить складним завданням через велику кількість синдромів дитячого віку, а також високу варіабельність фармакокінетики й фармакодинаміки ПЕП, зумовлених віковими особливостями функціонування дитячого організму.

Важливою при епілепсії в дітей, зокрема, новонароджених та передчасно народжених дітей, є ініціація лікування як монотерапії ПЕП першої лінії. Тільки в тих випадках, коли на тлі застосування максимально допустимої дози ПЕП першої лінії в режимі монотерапії не виявляють позитивного ефекту, призначають перехід на ПЕП другої лінії. Якщо ж монотерапія альтернативним ПЕП є неефективною, підбирають комбінацію з двох ПЕП. Зазвичай поєднують ПЕП із різними механізмами дії, фармакодинамікою та фармакокінетикою. У разі неефективності терапії двома ПЕП, за умови підбору схем лікування, розглядають альтернативні методи лікування (гормонотерапія, дієтотерапія), нейрохірургічне лікування. Поєднання понад 3 ПЕП вважають неефек-

тивним через неможливість оцінити їхню взаємодію. Політерапію бажано проводити з визначенням концентрації ПЕП у плазмі крові. Також однією з проблем лікування дітей раннього віку з епілепсією є вибір ефективного протисудомного препарату, що характеризується не лише оптимальним профілем безпеки в разі тривалої терапії середніми дозами, але й зручною для застосування лікарською формою.

Отже, усе проаналізоване визначає необхідність раціональної терапії, зокрема ПЕП, у цієї дуже вразливої категорії пацієнтів (табл. 3).

Класичним об'єктом при пошуку ПЕП залишається система ГАМК, з якою пов'язаний механізм дії відомих ПЕП: бензодіазепінів, барбітуратів, вальпроатів. Препарати **бензодіазепінованого ряду й барбітурати, зокрема фенобарбітал (РВ)**, мають власні сайти на ГАМКА-рецепторі (ГАМК-Ар) і є прямими агоністами ліганд-керованого ГАМК-Ар. Результатом взаємодії барбітурату з ГАМК-Ар є пролонгування відкриття хлорного каналу.

Незважаючи на понад 100-річну історію, фенобарбітал дотепер залишається препаратом першого вибору в лікуванні судом у новонароджених та дітей раннього віку [108,112].

Показанням для призначення препарату є епілепсія (усі типи нападів, за винятком абсансів), судом неепілептичного генезу.

У разі застосування всередину препарат всмоктується повільно. Максимальна концентрація в плазмі крові визначається за 1–2 год потому, зв'язок із білками плазми — 50%, у новонароджених — 30–40%. Препарат метаболізується в печінці, індукує мікросомальні ферменти печінки **CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7** (швидкість ферментативних реакцій зростає в 10–12 разів). Період напіввиведення становить 2–4 доби. Виводиться нирками як глюкуронід, близько 25% — у незміненому стані.

Таблиця 3

**Протиепілептичні препарати з періоду новонародженості**

| ПЕП        | ILAE, Доказова медицина | Примітки (Інструкція наказу МОЗ України) |
|------------|-------------------------|--|
| <b>PB</b>  | +                       | +  |
| <b>PHT</b> | +                       | +  |
| <b>BZD</b> | +                       | +  |
| <b>VPA</b> | +                       | + (з 1 міс.)                             |
| <b>CMZ</b> | +                       | + (з 1 міс.)                             |
| <b>OXC</b> | +                       | + (з 1 міс.)                             |
| <b>LEV</b> | +                       | 1–6 міс. (Off Label)                     |
| <b>AZM</b> | +                       | +  |

Примітки: РВ — фенобарбітал; РНТ — фенітоїн; ВЗД — бензодіазепін; VPA — вальпроати; CMZ — карбамазепін; OXC — окскарбазепін; LEV — леветирацетам; AZM — ацетазоламід.

Проникає в грудне молоко і через плацентарний бар'єр.

Середня терапевтична доза становить 3–6 мг/кг/добу. Нині існують докази того, що фенобарбітал збільшує електроклінічну дисоціацію, зокрема, у разі зменшення кількості клінічних судом число електрографічних «судом» іноді збільшується [16,91].

У доповіді в межах Кохранівських досліджень розглядали лікування неонатальних судом [14]. Два рандомізовані контрольовані дослідження були визначені як такі, що використовували адекватну методологію [15,71]. Вони вказали на те, що лікування ПЕП першої лінії, зокрема, фенобарбіталом, було ефективним лише в 40–50% дітей. В огляді Всесвітньої організація охорони здоров'я щодо неонатальних судом дійшла такого самого висновку [112]. Ця ситуація призвела до високого рівня застосування інших ПЕП поза їхніми зареєстрованими показниками (англ. *off label*) у цій вразливій віковій групі, що пов'язано з високим ризиком побічних ефектів.

Механізм дії фенобарбіталу на мозок, що розвивається, пов'язаний з впливом не тільки на ГАМК-А<sub>r</sub>, але й на інгібування АМРА-рецептор-опосередковані струми, діючи через Ca<sup>2+</sup>-проникні АМРА-рецептори [49].

**ГАМК – найзначніший нейромедіатор гальмівної дії.** У процесі викиду ГАМК у синаптичну щілину відбувається активація іонних каналів ГАМКА- і ГАМКС-рецепторів, яка призводить до інгібування нервового імпульсу. Гальмівні ефекти зумовлені процесами пресинаптичного і/або постсинаптичного гальмування.

На ранніх стадіях кортикального нейрогенезу ГАМК впливає як збуджувальний фактор на нейрони [6], що необхідно для накопичення внутрішньоклітинного кальцію. Без цього неможливий ріст і диференціювання клітин [21].

Механізм парадоксальної деполяризуючої (збудливої) ролі ГАМК на пізніх ембріональних і ранніх постнатальних стадіях розвитку головного мозку передусім полягає в зміні концентрації внутрішньоклітинного Cl<sup>-</sup> [6,9,89].

Гомеостаз Cl<sup>-</sup> у нейронах підтримується переважно активністю двох протилежно спрямованих хлорних котранспортерів: Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> (NKCC1) і K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> (KCC2) [28]. Установлено, що активність NKCC1 призводить до збільшення іонів Cl<sup>-</sup> усередині клітини, а KCC2 – до «викачування» Cl<sup>-</sup> із нервових клітин.

Наприкінці ембріонального розвитку та в перші тижні після народження в нейронах

наявний переважно експресований NKCC1, тоді як експресія KCC2 у цей період мінімальна [80].

У неокортексі людини максимальна експресія NKCC1 виявлена перед народженням, а інтенсивна експресія KCC2 починається тільки в середині 1-го року після народження [28].

Під час ембріонального й раннього постнатального періодів завдяки високій активності NKCC1 і мінімальній експресії KCC2 у незрілих нейронах концентрація внутрішньоклітинного Cl<sup>-</sup> висока (~25 мМ) й потенціал реверсії хлорного струму (E<sub>Cl</sub>) більш позитивний за потенціал спокою (V<sub>m</sub>). Тому відкриття хлорних каналів під час активації ГАМКА-рецепторів викликає вихідний хлорний потік, що призводить до деполяризації мембрани й збудження нейрона. У процесі розвитку активність NKCC1 падає з одночасним посиленням активності KCC2 котранспортера. У зрілих нейронах через низьку концентрацію внутрішньоклітинного Cl<sup>-</sup> (~7 мМ) потенціал реверсії хлорного струму (E<sub>Cl</sub>) більш негативний, ніж потенціалу спокою (V<sub>m</sub>), й активація ГАМКА-рецепторів викликає вхідний потік негативно заряджених іонів хлору, який призводить до гіперполяризації й гальмування нейрона.

Отже, активація постсинаптичних ГАМКА-рецепторів цим медіатором призводить до відкриття хлорних каналів. Залежно від внутрішньоклітинної концентрації Cl<sup>-</sup> ГАМКА-опосередковані токи можуть бути вихідними або вхідними, відповідно деполяризуючими та гіперполяризуючими. Перевага в новонароджених хлорного котранспортера NKCC1 над KCC2 призводить до підвищення, на відміну від зрілого нейрона, внутрішньоклітинної концентрації іонів Cl<sup>-</sup>. Активація в цих умовах ГАМК-ергічних мембранних рецепторів викликає не надходження Cl<sup>-</sup> усередину клітини (гіперполяризація), як відбувається в зрілому мозку, а навпаки, за градієнтом концентрації Cl<sup>-</sup> виходить у позаклітинний простір (деполяризація). Відповідно «гальмівний» нейромедіатор ГАМК у перші місяці життя дітей має парадоксальний «збуджувальний» ефект.

**Таким чином, у нейронах, де формується епілептичне вогнище, фенобарбітал підсилює збудливу дію ГАМК через перманентно підвищену концентрацію внутрішньоклітинних іонів хлору внаслідок особливостей функціонування хлорних котранспортерів у цей період.** Дослідженнями доведено, що передусім підвищена активність NKCC1-транс-

портера в неонатальному періоді, який є імпортером  $Cl^-$ , лежить в основі збудливої дії ГАМК [28]. Водночас дані інших досліджень свідчать про важливу роль КСС2-транспортера в регуляції внутрішньоклітинної концентрації  $Cl^-$  і рушійної сили ГАМК у нейронах епілептичного вогнища, що формується [46,73,87].

**На ранніх етапах епілептогенезу, протиепілептичний ефект фенobarбіталу, імовірно, пов'язаний з механізмом, що не опосередкований ГАМКА-рецепторами. Саме фенobarбітал інгібує AMPA-рецептор-опосередковані струми, впливаючи через  $Ca^{2+}$ -проникні AMPA-рецептори, яких, з одного боку, у ранньому постнатальному періоді в пірамідальних клітинах незрілого гіпокампа міститься значна кількість, необхідна для забезпечення активного синаптогенезу, з іншого боку — підвищена експресія саме цих рецепторів спостерігається при різних патологічних процесах (пароксизмальні стани, епілепсія) [57,83,84], збільшуючи в такий спосіб і до того ж фізіологічно підвищену збудливість незрілого мозку.**

Відомо, що іонотропні глутаматні рецептори (GluR) проникні для іонів натрію, калію і, залежно від субодиночного складу, для іонів кальцію [55]. NMDA-рецептори незалежно від субодиночного складу завжди проникні для іонів кальцію, тоді як проникність для двовалентних катіонів кальцію AMPA і кайнатних рецепторів залежить від їхньої субодиночної композиції.

AMPA-рецептори менш споріднені з глутаматом, ніж NMDA-рецептори, але опосередковують основну частку швидкої збудливої синаптичної передачі в ЦНС [106]. Для AMPA-рецепторів відомо 4 види субодиноць (GluA1-GluA4), водночас субодиноця GluA2 має особливе значення [45]. Якщо вона входить до складу рецептора, то такий рецептор непроникний для іонів  $Ca^{2+}$ , а також характеризується нижчою провідністю й повільною кінетикою порівняно з рецепторами, що не містять цієї субодиноць [101].

**Профіль експресії AMPA-рецепторів залежить від стадії онтогенезу.** Субодиночний склад і проникність для іонів кальцію AMPA-рецепторів також залежить від віку. Встановлено, що в незрілому мозку переважають AMPA-рецептори з дефіцитом або відсутністю GluR2-субодиноць, що призводить до підвищеної проникності іонів кальцію [53,102,103].

У ранньому післяпологовому періоді в пірамідальних клітинах гіпокампа міститься значна кількість  $Ca^{2+}$ -проникних AMPA-рецепторів,

які в процесі дозрівання мозку заміщуються на  $Ca^{2+}$ -непроникні AMPA-рецептори [27,79]. У цей період  $Ca^{2+}$ -проникні AMPA-рецептори беруть участь у формуванні синаптичних зв'язків між нейронами [116].

У відповідь на викид глутамату під час синаптичної передачі надмірний вхід іонів  $Ca^{2+}$  через  $Ca^{2+}$ -проникні AMPA-рецептори в тих клітинах, де вони в нормі не експресовані, може призводити до пошкодження та загибелі нейронів [56,76].

**Отже, експериментально доведено, що алостеричний модулятор ГАМКА-рецепторів фенobarбітал впливає на епілептогенез, пригнічує на ранніх стадіях проведення іквальних розрядів і попереджає вторинний епілептогенез, зумовлений додатковою інгібіторною дією на AMPA-рецептор-опосередковані постсинаптичні струми. Водночас в уже сформованому епілептичному вогнищі фенobarбітал підсилює збудливу дію ГАМК, зумовлену перманентно підвищеною концентрацією внутрішньоклітинних іонів хлору в результаті особливостей функціонування хлорних котранспортерів, і, отже, може підсилювати епілептиформну активність.**

**Таким чином, ефекти фенobarбіталу на епілептичну активність залежать від стадії епілептогенезу й навіть можуть «полярно» відрізнитися на різних його стадіях. Якщо первинні розряди блокуються фенobarбіталом, то спонтанні розряди в уже сформованому епілептичному фокусі можуть посилюватися цим препаратом.**

Одним із нових ПЕП, який широко призначають, зокрема новонародженим і дітям молодшого віку, є **леветирацетам (LEV)** [34]. За хімічною структурою LEV-S-енантіомер є етильним аналогом пірацетаму і синтезований в 1974 р. як новий ноотропний препарат 2-ї лінії. Дотепер механізм протиепілептичної дії препарату ще вивчають, але передбачають, що він діє на глікопротеїн синаптичних везикул SV2a [97]. SV2a — трансмембранний глікопротеїн, локалізований на постсинаптичній мембрані нейронів. Взаємодія леветирацетаму з цим білковим комплексом призводить до зниження виділення глутамату пресинаптичними нейронами [52].

Дослідження *in vitro* показали, що леветирацетам також впливає на внутрішньонейрональну концентрацію іонів  $Ca^{2+}$ , частково гальмуючи потік  $Ca^{2+}$  через канали N-типу і знижуючи вивільнення кальцію з внутрішньонейрональних депо. Крім того, леветирацетам частково відновлює струми через ГАМК- і гліцин-залежні канали.



Згідно з інструкцією, як додаткову терапію препарат застосовують у дітей віком від 4 років. Варто починати з дози 10 мг/кг маси тіла двічі на добу. Залежно від клінічної відповіді та переносимості дозу можна збільшувати до 30 мг/кг двічі на добу. Дозу не можна збільшувати або зменшувати більше ніж на 10 мг/кг двічі на добу кожні два тижні. Слід застосовувати найменшу ефективну дозу.

У працях R. Falsaperla, O. Khan, A.L. Mruk, G. Ramantani, M.L. Yau висвітлено досвід застосування леветирацетаму в новонароджених [32,50,65,85,115]. Автори відзначають широкий спектр дії, високу ефективність, сприятливий профіль безпеки при застосуванні препарату в дітей цієї вікової групи. Слід зазначити, що наукові доробки щодо застосування леветирацетаму в неонатальному періоді нечисленні як за кількістю досліджень, так і за кількістю вивчених пацієнтів. Препарат незначною мірою зв'язується з білками плазми крові (менше 10%), його об'єм розподілу визначений як 0,5–0,7 л/кг у дорослих і 0,6–0,9 л/кг у новонароджених дітей [74].

Оскільки леветирацетам не піддається окислювальному метаболізму в печінці, не впливає на систему цитохромів P450 і слабо зв'язується з білками, він не асоціюється з якимись клінічно значущими взаємодіями при одночасному застосуванні з іншими препаратами [75]. Однак протисудомні препарати, що індукують мікросомальні ферменти печінки (наприклад, фенітоїн і карбамазепін), можуть частково знижувати відношення сироваткової концентрації леветирацетаму порівняно з монотерапією [43,77]. Фармакокінетика препарату в новонароджених залежить від віку (гестаційного, постнатального), але всередині вікових діапазонів спостерігається значна міжіндивідуальна варіабельність. Усе це свідчить про необхідність терапевтичного лікарського моніторингу для оптимізації терапії леветирацетамом у цій специфічній популяції пацієнтів. Особливості фармакокінетики препарату в цій віковій категорії дітей, високий рівень безпечності та ефективності в різних групах пацієнтів дали змогу ширше застосовувати леветирацетам у новонароджених та дітей раннього віку.

Препарати **вальпроєвої кислоти (вальпроати, VPA)** широко застосовуються і мають доведену ефективність у лікуванні різних клінічних форм епілепсії в дітей, а також дозволені для застосування в новонароджених. Широке використання вальпроєвої кислоти пояснюється

передусім її високою ефективністю при різних типах нападів і формах епілепсії [8,67], можливістю швидкого підбору ефективної дози [48,109], сприятливим фармакокінетичним профілем і профілем взаємодії з іншими ПЕП, безліччю форм випуску (сироп, звичайні таблетки, пролонговані форми, розчини для внутрішньовенного введення). Також важливою властивістю вальпроатів є мінімальний ризик агравації нападів [42,109]. Вальпроати майже не чинять негативного впливу на когнітивну сферу [44].

Напевно, цей вплив пов'язаний з особливостями багатоконпонентного ефекту вальпроєвої кислоти, що містить блокаду вольтаж-залежних натрієвих і кальцієвих каналів, підвищення синтезу й вивільнення ГАМК, а також із послабленням процесу збудження, викликаного активацією NMDA-рецепторами глутамату. Вальпроєва кислота має концентраційно-залежну фармакокінетику, залежну від ступеня зв'язування з білками плазми крові й кліренсу. Так, вальпроєва кислота має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (87–95%) і характеризується кінетикою насичення після зв'язування з білками при досягненні концентрації 100 мг/л. Подальше підвищення дозування вальпроату може призводити до різкого й непередбачуваного збільшення вільної фракції вальпроєвої кислоти. Кліренс вальпроєвої кислоти повільний (6–20 мл/год/кг), здійснюється декількома шляхами метаболізму в печінці (50% глюкуронізацією, 40%  $\beta$ -оксидацією, 10% цитохромом P450), а також залежить від дози. Крім того, вальпроєва кислота інгібує метаболізм багатьох ферментів печінки [40,74]. У новонароджених дітей через фізіологічні особливості перших місяців життя період напіввиведення вальпроєвої кислоти коливається в межах від 10 до 67 год, стабілізується в діапазоні 7–13 год лише до 3 місяців позаутробного життя [47]. Рекомендована початкова доза при монотерапії вальпроатом для дітей становить 5–10 мг/кг/добу, яка, залежно від ефективності й переносимості, може збільшуватися на 5 мг/кг/добу кожні 4–7 діб. Доза для дітей не має перевищувати 30 мг/кг/добу [47]. Проведення терапевтичного лікарського моніторингу й визначення рівня концентрації вальпроєвої кислоти в крові новонароджених і дітей раннього віку є інформативною діагностичною процедурою для прийняття подальших рішень щодо корекції терапії.

**Карбамазепін (СМЗ)** являє собою похідне іміностілбену з карбамільною групою в 6-му по-

ложенні, а його протиепілептичний ефект переважно зумовлений блокадою повільних потенціал-залежних натрієвих каналів [113]. З-поміж інших можливих механізмів дії **карбамазепіну**, що визначають його протисудомну активність, можна відзначити такі: підвищення провідності хлорних каналів, що виражається в короткочасному впливові на субодиноці  $a_1$ ,  $b_2$ ,  $g_2$  ГАМКА-рецепторів, збільшення провідності калієвих каналів і модуляція потенціал-залежних кальцієвих каналів [41,92].

Карбамазепін проникає через плацентарний бар'єр. Зв'язування препарату з білками плазми крові становить 70–80%. Карбамазепін метаболізується в печінці переважно епоксидним шляхом, унаслідок чого утворюються основні метаболіти — 10,11-трансдіолове похідне та його кон'югат із глюкуроновою кислотою. Основним ізоферментом, що забезпечує біотрансформацію карбамазепіну в карбамазепін-10,11-епоксид, є цитохром P450 3A4.

Після одноразового застосування всередину період напіввиведення незміненого карбамазепіну становить у середньому 36 год, а після повторного застосування препарату — у середньому 16–24 год (унаслідок аутоіндукції монооксигеназної системи печінки). У пацієнтів, які одночасно вживають інші препарати, що індують ту саму ферментну систему печінки (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал), період напіввиведення карбамазепіну становить у середньому 9–10 год.

Дітям, враховуючи швидку елімінацію карбамазепіну, для підтримки терапевтичних концентрацій препарату може знадобитися вища доза карбамазепіну з розрахунку мг/кг маси тіла порівняно з дорослими. Зазвичай добова доза препарату становить 10–20 мг/кг маси тіла (прийнята за кілька застосувань). Спочатку призначають дозу близько 5 мг/кг маси тіла на добу, а потім поступово збільшують дозування, щоб уникнути дозозалежних побічних дій. Препарат здатний знижувати концентрацію вальпроатів, і хоча (при резистентних фокальних епілепсіях) може використовуватися в комбінації з ними, така схема не вважається раціональною і потребує контролю рівня препаратів у крові. Терапевтична концентрація карбамазепіну становить 4–12 мг/л.

Карбамазепін ефективний при фокальній епілепсії (при простих і складних випадках з вторинною генералізацією або без неї) в дітей у віці від 1 місяця і старше й дорослих, а також при ізольованих первинно генералізованих

тоніко-клонічних випадках (у дорослих і дітей у віці від 2 років і старше). Препарат зазвичай неефективний при абсансах і міоклонічних випадках. Можлива агравація нападів у пацієнтів з атипovими абсансами.

**Окскарбазепін (ОХС)** — кетодериват карбамазепіну, який швидко і майже повністю метаболізується в 10,11-дигідро-10-гідроксикарбазепін [11,78].

Окскарбазепін можна застосовувати як при монотерапії, так і при додатковій терапії епілепсії. Рекомендована початкова доза препарату становить 8–10 мг/кг/добу (у 2 застосування), а середня — 20–30 мг/кг/добу. Відповідно до інструкції щодо застосування препарату, спектр показань щодо застосування окскарбазепіну включає лікування фокальних випадків із вторинною генералізацією або без неї, а також первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів. Фармакологічні властивості окскарбазепіну визначаються саме цим 10-гідроксикарбазепіном [82].

Наявність у окскарбазепіні низького рівня СУР-опосередкованого метаболізму, на відміну від карбамазепіну, визначає незначну роль окскарбазепіну в реакціях лікарської взаємодії. Окскарбазепін має низький відсоток зв'язування з білками плазми. **Перевага окскарбазепіну перед карбамазепіном** полягає у відсутності токсичних метаболітів (епоксиду). Цим можна пояснити кращу переносимість окскарбазепіну порівняно з його попередником. Окскарбазепін має лінійну фармакокінетику, що зумовлює прогнозований рівень препарату в плазмі й дає змогу відмовитися від регулярного визначення його концентрації (фармакомоніторингу). Окскарбазепін не є аутоіндуктором, тому з часом не потребує коригування дози (на відміну від карбамазепіну). Окскарбазепін характеризується тривалим періодом напіввиведення, що передбачає можливість дворазового застосування препарату впродовж доби.

Окскарбазепін модулює N- і P-типи  $Ca^{2+}$ -каналів, чим можна пояснити його інгібіторну дію на вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів [98].

У працях С.Р. Болдиревої та А.Ю. Єрмакова (2010 р.) показано недостатньо високу ефективність карбамазепіну при фокальних випадках у дітей віком до 1 року [13]. Н. Sasonato та ін. (2009 р.) виявили роль окскарбазепіну в лікуванні фармакорезистентних форм епілепсії [88]. У публікаціях J.A. French та ін. (2004 р.) встановили роль окскарбазепіну в

лікуванні як новодіагностованої епілепсії, так і резистентних форм епілепсії [39].

За даними D. Schmidt, S. Arroyo та ін. (2001 р.), препарат добре переноситься. Застосування окскарбазепіну не призводить до розвитку серйозних небажаних явищ і патологічних змін параметрів, що відображають функції печінки й нирок [93].

Важливо, що окскарбазепін позитивно впливає на когнітивну сферу хворих та має помірну психостимулюючу дію. Цей аспект набуває особливого значення в концепції, яку підтримують A.P. Aldenkamp та ін. (2005 р.), S. G. Uijl та ін. (2009 р.), J. Taylor та ін. (2010 р.), V.M. Studenikin та ін. (2011 р.), згідно з якою, лікування епілепсії не може вважатися адекватним, якщо воно націлене винятково на елімінацію або зменшення кількості нападів і водночас ігнорує когнітивні аспекти хвороби [1,99,104,107].

**Топірамат (ТРМ)** відомий як потужний антиконвульсант, схожий структурно з ацетазоламідом, і характеризується антиконвульсантними властивостями. Топірамат блокує вольтаж-залежні натрієві канали, сприяє активації ГАМКА-рецепторів, є антагоністом АМРА та кайнатних глутаматних рецепторів, блокує кальцієві канали L-типу, а також інгібує карбоангідразу II і IV типів, представлених у ЦНС. Крім антиконвульсантних властивостей, топірамат має достатній спектр нейропротекторних властивостей — інгібує глутаматний стрес [59], нейрональне запалення [105], блокує вільнорадикальне пошкодження [105]. Є низка досліджень, які вивчають потенціювання дії терапевтичної гіпотермії за допомогою топірамату. Застосування топірамату в умовах гіпотермії є безпечним [36], але сучасні дані не дають змоги підтвердити факт доказової нейропротекторної дії [35].

**Фенітоїн (ФНТ)** є одним із найстаріших антиконвульсантів. Упровадження його в практику в 1937 р. стало важливим кроком порівняно з раніше застосовуваними протисудомними препаратами. Цей препарат був першим антиконвульсантом без седативного ефекту. Є похідним гідантоїну, має протисудомну, антиаритмічну, знеболювальну, міорелаксуючу дію.

Протисудомна дія зумовлена блокадою натрієвих каналів, стабілізацією мембран нейронів, аксонів і синапсів, а також обмеженням поширення збудження й судомної активності.

Похідні гідантоїну індукують ферменти печінки, посилюючи в такий спосіб метаболізм

одночасно застосовуваних препаратів і знижуючи їхню концентрацію в крові. Метаболізується в печінці за допомогою ізоферментів CYP2C9, CYP2C19 з утворенням неактивних метаболітів. Період напіввиведення залежить від дози, концентрації активної речовини в плазмі. Виводиться нирками як метаболіти, а також через кишечник.

Фенітоїн застосовується в лікуванні простих і складних парціальних нападів із вторинною генералізацією й без генералізації. Крім того, препарат ефективний під час купірування епілептичного статусу, у профілактиці епілептичних нападів, після черепних травм або нейрохірургічних втручань.

У дітей препарат застосовують з розрахунку 4–8 мг/кг/добу. Фенітоїн зв'язується з білком на 74–90% у новонароджених (у дорослих на 90%). У новонароджених піддається метаболізму по монооксигеназному шляху печінковим цитохромом Р-450 в обмеженому обсязі. Понад 90–95% цього неактивного метаболіту екскретується з сечею як кон'югати з глюкуронідами. Період напіввиведення (T<sub>1/2</sub>) дуже широко варіює в новонароджених і немовлят. Існують значні відмінності кліренсу в цій віковій групі. Так, T<sub>1/2</sub> фенітоїну в новонароджених (1-й тиждень життя) коливаються від 6 до 140 год, у немовлят віком від 9 до 21 доби — від 5 до 80 год, у дітей 21–36 діб життя — від 2 до 20 годин.

Нині застосування фенітоїну в клінічній практиці обмежене, враховуючи його нелінійну кінетику, а також наявність небажаних побічних ефектів.

**Бензодіазепіни** (за винятком клобазаму) практично не застосовуються для тривалого лікування епілепсії. Обмеженість застосування пов'язана з розвитком толерантності й побічних дій. Звикання до препаратів бензодіазепінового ряду ускладнює відміну препаратів цієї групи й може призводити до збільшення нападів або навіть розвитку епілептичного статусу.

**Діазепам** являє собою 1,4-бензодіазепін. Препарат має антиконвульсантні, анксиолітичні, седативні, міорелаксанти ефекти. У клінічній практиці діазепам зазвичай широко застосовується для купірування епілептичного статусу й серійних нападів. Для невідкладної терапії найефективнішим є внутрішньовенне введення препарату. Доза 0,2–0,3 мг/кг становить при внутрішньовенному використанні, 0,5–1,0 мг/кг — ректально.

**Клоназепам** — це 1,4-бензодіазепін і хлороване похідне нітразепаму. Клоназепам призна-

чають як препарат першої черги вибору внутрішньовенно при всіх видах епілептичного статусу. Підбір дози здійснюють відповідно до клінічних симптомів. Клоназепам має обмеження щодо тривалого лікування епілепсії. Проведено дослідження щодо застосування клоназепаму при синдромі Веста впродовж 1–2 тижнів перед призначенням гормональної терапії. Клоназепам застосовують як препарат третьої черги вибору при резистентних абсансах, атонічних, міоклонічних та фотоіндукованих пароксизмах. Толерантність при тривалій терапії розвивається в 60% хворих. Клоназепам більшою мірою пригнічує генералізовану епілептичну активність, ніж фокальні пароксиз-

мальні розряди. Спосіб застосування: внутрішньовенний, пероральний, ректальний. Стартова доза клоназепаму для дітей при пероральному призначенні становить 0,01–0,03 мг/кг//добу. Підтримувальна доза – 0,1–0,2 мг/кг/добу [63]. Добову дозу розподіляють на 2–3 застосування для запобігання сонливості. Раптова відміна клоназепаму, особливо після тривалого застосування високих доз препарату, може провокувати частіші епілептичні напади, тому рекомендують поступове зниження дози клоназепаму.

Отже, знання принципів терапії епілепсії в дітей, зокрема в новонароджених та дітей раннього віку, а також властивостей препаратів,

Таблиця 4

Тактика диференційованого лікування епілептичної енцефалопатії [60]

| Варіант захворювання   | Терапія першого вибору  | Інша можлива терапія  | Лікування, якого варто уникати  |
|--|---|---|---|
| Синдром Отахара  | Кортикостероїди<br>Леветирацетам  | Кетогенна дієта<br>Вігабатрин<br>Фенобарбітал   |   |
| Рання міоклонічна енцефалопатія  | Декстрометорфан /<br>Кетамін /<br>Бензоат натрію<br>(при некетоцичній гіпергліциемії) | Кетогенна дієта   | Вігабатрин  |
| Злоякісна епілепсія дитинства з мігруючими парціальними випадками (синдром Коппола—Дюлака) | Леветирацетам<br>Клоназепам   | Стіріпентол<br>Кетогенна дієта<br>Кортикостероїди<br>Броміди  |   |
| Синдром Веста  | Кортикостероїди<br>(преднізолон /<br>адренокортикотропний гормон)<br>Вігабатрин       | Бензодіазепіни (нітразепам)<br>Топірамаат<br>Кетогенна дієта  | Карбамазепін  |
| Синдром Драве  | Вальпроат натрію<br>Топірамаат  | Клобазам<br>Стіріпентол<br>Броміди<br>Кетогенна дієта   | Карбамазепін<br>Габапентин<br>Ламотриджин<br>Оскарбазепін<br>Вігабатрин<br>Фенітоїн<br>Прегабалін<br>Тіагабін |
| Синдром Леннокса—Гасто   | Вальпроат натрію<br>Ламотриджин   | Топірамаат<br>Руфінамід<br>Фелбамат<br>Клобазам<br>Леветирацетам<br>Кортикостероїди<br>Кетогенна дієта<br>Стимуляція блукаючого нерва |   |
| Синдром Ландау—Клеффнера   | Кортикостероїди   | Вальпроат натрію<br>Клобазам<br>Сультіам  |   |
| Епілептична енцефалопатія з продовженою спайк-хвильовою активністю уві сні                 | Кортикостероїди<br>Клобазам   | Вальпроат натрію<br>Етосуксимід<br>Сультіам<br>Кетогенна дієта  |   |
| Синдром Дузе   | Вальпроат натрію<br>Ламотриджин<br>Кетогенна дієта                                    | Руфінамід<br>Фелбамат<br>Клобазам<br>Етосуксимід  | Карбамазепін<br>Фенітоїн<br>Вігабатрин  |

рекомендованих при тій чи тій формі епілепсії й різних типах нападів з урахуванням можливих небажаних явищ й індивідуальних особливостей маленького пацієнта, дає змогу оптимізувати лікування епілепсії в дитячому віці й досягти максимального терапевтичного ефекту.

**Метою лікування епілептичних енцефалопатій**, особливо в новонароджених та дітей раннього віку, є не тільки досягнення контролю за нападами, але й поліпшення когнітивних функцій. Встановлення генетичної етіології епілептичних енцефалопатій стало важливим лише в останні 10–15 років, тому сьогодні не можна говорити про розроблену ефективну патогенетичну терапію. Традиційно застосовують ПЕП і кортикостероїди. Нині визначають шляхи створення таргетної (прицільної англ. *target* «ціль, мішень») терапії, яка впливає цілеспрямовано на дефект гена чи аномальний білок [111]. Метою таргетної терапії є не тільки контроль над нападами, але й поліпшення когнітивних функцій й зменшення коморбідних розладів.

Поширені моногенні генетичні варіанти епілептичних енцефалопатій зумовлені мутаціями в генах, що кодують потенціал- і ліганд-залежні канали нейронів, функціонування яких забезпечує проходження нервового імпульсу в нейрони кори головного мозку.

У процесі підбору терапевтичної стратегії необхідно зважати на те, що описані до цього часу мутації мають різний ефект. Наприклад, частина мутацій у гені *SCN1A*, що кодує  $\alpha$ -субодиницю натрієвого каналу, зумовлює посилення функції каналу, що призводить до його тривалого відкриття, інші послаблюють функцію каналу й у такий спосіб ускладнюють його відкриття [70].

Слід зауважити, що в публікаціях останніх років висвітлено певний досвід щодо фармакогенетичного підходу до лікування епілептичних енцефалопатій. Так, показано найбільшу ефективність лікування в разі застосування стіріпентолу при мутаціях у гені *SCN1A* [114], дифеніну при мутаціях у гені *SCN8A* [12], леветирацетаму при мутаціях у гені *STXBP1* [26].

Визначення функції білкових продуктів генів, відповідальних за виникнення моногенних варіантів епілептичних синдромів, дає змогу не тільки встановити патогенетичні механізми окремих генетичних варіантів, але й наблизитися до розробки їх ефективнішого лікування [60].

У таблиці 4 наведено диференційовані підходи до лікування окремих епілептичних синдромів.

Наведені дані свідчать про необхідність точної діагностики генетичного варіанту ранніх епілептичних енцефалопатій. Це дасть змогу не лише здійснити профілактичні заходи в сім'ї, але й підвищити ефективність лікування.

Отже, застосування методів генетичного обстеження дає змогу встановити етіологію більшості з описаних епілептичних енцефалопатій. Генетичні причини можуть бути різними: мутації в окремих генах (моногенні епілепсії); мутації в декількох генах; хромосомні аномалії; вроджені порушення метаболізму тощо [94]. Унаслідок мутацій у генах порушується функція кодуючих білків, що призводить до розвитку каналопатій, синаптичної дисфункції, транспортно-дефекту, порушення транскрипції, репарації ДНК, а також до порушення обміну речовини. Збільшується кількість доказів, які свідчать, що мутації впливають не тільки на епілептогенез, але й на аберантну міграцію нейронів і формування аномальних нейронних мереж, що призводить до розвитку нейропсихіатричного дефіциту. Зазначені вище порушення не завжди можуть бути скориговані за допомогою тільки ПЕП [10,66].

В останні десятиріччя стрімкий розвиток медичної генетики привів до суттєвих досягнень у діагностуванні й лікуванні спадкової патології. Розроблено і вдосконалено методи лікування, серед яких найпоширенішими стали **альтернативні та адитивні, зокрема**, гормонотерапія, дієтотерапія, кофакторна терапія, вітамінотерапія як різновид кофакторної терапії, замісна ферментна терапія, енерготропна. Нині ведуться дослідження зі створення методів генної терапії.

**Гормональна терапія** в багатьох випадках є високоефективним методом лікування терапевтично-резистентних епілепсій у дитячому віці й може застосовуватися як адитивний засіб у разі недостатньої дії основної терапії.

У 1959 р. випадково виявлено позитивну дію гормонів у лікуванні епілепсії. Тоді використано **адренкортикотропний гормон (АКТГ)**. АКТГ-39-амінокислотний поліпептид, який виробляється в гіпофізі. Його функція полягає в стимулюванні вироблення наднирниками глюкокортикостероїдів. Стероїди також мають протизапальну дію й пригнічують імунні механізми. Водночас вони мають побічні ефекти й суттєво залежать від дозування й тривалості застосування [5].

**Синактен депо** — синтетичний поліпептид, що має властивості ендogenous АКТГ. Він сти-

мулює початкові фази синтезу стероїдних гормонів (зокрема, кортизол, кортизон, речовини зі слабкою андрогенною активністю й незначною кількістю альдостерону) із холестерину в наднирниках.

У низці досліджень повідомляється про вдале використання АКТГ, особливо при інфантильних спазмах у дітей [22,51,58].

Гормональні препарати не належать до засобів першого вибору терапії епілепсії. Їх застосовують при певних епілептичних синдромах, таких як синдроми Веста, Расмуссена, Ландау-Клеффнера, електричний епілептичний статус у фазі повільного сну та ін. Призначають гормони як ПЕП здебільшого після невдалих спроб лікування традиційними ПЕП, тобто при терапевтично резистентних епілепсіях [54].

Д. Пешард у 1977 р. першим відзначив позитивний вплив **імуноглобуліну** в лікуванні епілепсії, вказавши на зменшення частоти й тяжкості нападів у дітей з епілепсією. Цей досвід став поштовхом до подальших терапевтичних спроб лікування імуноглобулінами при важкокурабельних епілепсіях. Нині як терапію при деяких важкокурабельних формах епілепсії рекомендують імуноглобулін у поєднанні зі стероїдами [31,86,95,110].

Як додаткову терапію рефрактерних нападів у пацієнтів із тяжкою міоклонічною епілепсією дитинства (SMEI, синдром Драве) застосовують **стіріпентол** у поєднанні з клобазамом і вальпроатами.

Стіріпентол збільшує ГАМК-ергічну активність. У клінічно значущих концентраціях він посилює центральну нейротрансмісію ГАМК за рахунок барбітуратоподібного ефекту, оскільки збільшує тривалість відкриття хлорних каналів ГАМК-А-рецепторів у зрізах гіпокампа. Також встановлено, що він збільшує рівень ГАМК у тканинах мозку, перешкоджаючи його зворотному захопленню й метаболізму. Зокрема, показано, що препарат пригнічує лактатдегідрогеназу, яка є важливим ферментом, що бере участь в енергетичному метаболізмі нейронів. Інгібування цього ферменту призводить до зменшення вразливості нейронів до потенціалів дії, мабуть, за рахунок активації АТФ-чутливих калієвих каналів. Стіріпентол також поліпшує ефективність інших протисудомних засобів, можливо, через його інгібування окремих ферментів печінки, уповільнення метаболізму ліків і підвищення їхнього рівня в плазмі крові.

**Дієтотерапія спадкових хвороб обміну речовин** — найчастіший вид адитивної та аль-

тернативної терапії. Перших успіхів досягнули ще в середині ХХ ст., коли Н. Bickel запропонував спосіб лікування фенілкетонурії шляхом обмеження споживання незамінної амінокислоти — фенілаланіну, обмін якого порушений при цьому захворюванні. Вміст фенілаланіну в раціоні знижують до мінімальної добової потреби: 50–90 мг/кг — у перші місяці життя, 10–20 мг/кг — у дітей старшого віку [62]. Це досягається шляхом вилучення (або різкого обмеження) з раціону продуктів, що містять багаті фенілаланіном та іншими амінокислотами білки тваринного й рослинного походження. Для харчування дітей застосовують продукти рослинного походження, до складу яких входить невелика кількість білка. Для заповнення дефіциту білка, незамінних амінокислот і забезпечення адекватного росту й розвитку дітям призначають спеціальні напівсинтетичні лікувальні продукти, створені на основі гідролізатів білка або сумішей L-амінокислот, позбавлених фенілаланіну [81].

Пацієнт розвивається добре й досягає повноцінної соціальної адаптації в разі призначення дієтотерапії з перших тижнів життя.

Нині інтенсивно розробляють одразу декілька видів **альтернативної терапії фенілкетонурії**. Серед них: ензимотерапія фенілаланінгідроксилазою, фенілаланінаммоніазазою; лікування тетрагідробіоптерином (**Сапроптерин**). Є дані про успішне лікування пацієнтів із помірною або легкою фенілкетонурією із застосуванням тетрагідробіоптерину (10–20 мг/кг/добу) [4,7,69,68].

**Дієтотерапія пацієнтів із дефектами β-окислення жирних кислот** полягає в різкому обмеженні надходження ліпідів, збагаченні раціону вуглеводами, скороченні проміжків між вживанням їжі для попередження голодування, при якому активується ліполіз [25]. При формах захворювання, пов'язаних із порушенням мембранного транспортування й обміну жирних кислот із довгим вуглецевим ланцюгом (дефекти генів ACADVL, HADHA, HADHB, CPT1 та ін.), для підвищення енергетичної цінності раціону, нормалізації процесів β-окислення й забезпечення кетогенезу додатково призначають спеціалізований продукт лікувального харчування — джерело середньоланцюжкових тригліцеридів [81].

**Кетогенні дієти** — один із найбільш широко застосовуваних методів альтернативної терапії фармакорезистентної епілепсії в дітей у багатьох країнах світу [100].

**В основі терапевтичного ефекту є кетоз** (переведення енергетичного обміну з вуглеводно-

го на ліпідний, що супроводжується накопиченням кетонових тіл, які й мають протисудомний ефект). **Кетогенна дієта** оптимізує клітинний метаболізм, ініціюючи ендogenous біохімічні та генетичні програми, що компенсують стан кетозу, гальмування процесів гліколізу й підвищення вільних жирних кислот. Також індукує перехід від продукції енергії шляхом гліколізу до продукції енергії через окисне фосфорилування ( $\beta$ -окислення жирних кислот і продукцію кетонових тіл). Зниження процесів гліколізу вибірково активує калієві мембранні канали, підвищуючи стійкість нейронів до епілептичного збудження. Підвищення процесів окисного фосфорилування в поєднанні з індукцією мітохондріального біогенезу сприяє поповненню енергетичного дефіциту в епілептизованій тканині, призводить до більшої стійкості нейронів, до патологічної збудливості й нормалізації нейрональної активності. Найпомітніші результати дає кетогенна дієта в дітей. Відповідь на кетогенну дієту швидка, вона триває аж до підліткового віку.

Ефективність дієтотерапії спадкових ферментопатій залежить від термінів її початку, а також від тяжкості клінічної форми хвороби, зумовленої ступенем первинного ензимного дефекту.

**Кофакторна терапія.** Цей вид терапії має вирішальне значення для лікування низки спадкових ферментопатій, зумовлених дефіцитом кофактора ключового ензиму, дефект якого лежить в основі хвороби. Прикладом таких захворювань є кофакторні (біоптерин-дефіцитні) форми фенілкетонурії. Дослідження останніх десятиріч показали, що фенілкетонурія являє собою групу спадкових захворювань, пов'язаних із недостатністю ферменту фенілаланін-4-гідроксилази, кофактором якого є тетрагідробіоптерин; лабораторний маркер патології — гіперфенілаланінемія.

Відмінною рисою всіх кофакторних форм гіперфенілаланінемії є наявність екстрапірамідної симптоматики, яка розвивається внаслідок нейромедіаторних розладів, а також неефективність ізольованої дієтотерапії, що обмежує споживання фенілаланіну. Призначення **сапроптерину дигідрохлориду** (синтетичний аналог тетрагідробіоптерину) у середній дозі 10–15 мг/кг/добу в поєднанні з **препаратами леводопа** разом із дієтотерапією показує високу ефективність: купірування неврологічної симптоматики, сприятливий розвиток дітей, розширення раціону харчування [69].

**Левокарнітин** — біологічно активна сполука з різноманітними функціями. Карнітин бере

безпосередню участь у катаболізмі ліпідів, забезпечуючи його початкові етапи — активацію й перенесення довголанцюжкових жирних кислот як складних ефірів (ацилкарнітину) з цитоплазми в матрикс мітохондрій. Усередині мітохондрій транспортовані жирні кислоти піддаються  $\beta$ -окисленню з утворенням ацетил-КоА. Останній слугує субстратом для подальшого синтезу аденозинтрифосфату в організмі. Важлива функція карнітину зумовлена його здатністю зв'язувати ацильні радикали, визначаючи в такий спосіб співвідношення ацил-КоА / вільний КоА і впливаючи на інтенсивність енергетичного обміну [7]. Останнім часом встановлено протективну дію карнітину на біологічні мембрани й ендотелій судин, яка протистоїть несприятливому ефекту деяких органічних сполук. Як свідчать результати досліджень, при багатьох формах спадкових захворювань спостерігається стан карнітинової недостатності, що потребує медикаментозної корекції [68].

Тривала терапія **високими дозами карнітину** є основним способом лікування дітей з **первинним системним дефіцитом карнітину**, зумовленим дефектом натрій-залежного транспортера карнітину OCTN2, який кодується геном SLC22A5.

**Вторинний дефіцит карнітину** й висока потреба в додатковому надходженні цього з'єднання характерні для великої групи спадкових захворювань обміну речовин, зокрема, для органічних ацидемій (ізовалеріанової, метилмалонової, пропіонової, глутарової 1-го типу та ін.), хвороб транспортування та  $\beta$ -окислення жирних кислот. Це пояснюється активним виведенням із сечею кон'югатів карнітину з накопиченими токсичними дериватами органічних кислот. Відповідно до клінічних рекомендацій, середня добова доза карнітину становить 100 мг/кг, у період метаболічної декомпенсації її підвищують до 150–200 мг/г [4,7].

Лікування **мітохондріальних хвороб** заслуговує особливого розгляду у зв'язку з тяжкістю й великою різноманітністю цієї патології. Основу лікування становить медикаментозна терапія. Більшість фахівців Міжнародного товариства мітохондріальної медицини (Mitochondrial Medical Society) погоджується з неефективністю монотерапії будь-яким препаратом і пропонує застосовувати лікарський комплекс — **мітохондріальний коктейль**. До лікарського комплексу найчастіше належать убідекаренон (коензим Q10, убіхінол)

у дозі 2–8 мг/кг/добу в поєднанні з левокарнітином 10–50 мг/кг/добу, рибофлавіном 50–200 мг/добу, ліпоєвою кислотою 50–200 мг/добу [20,72]. Водночас свідчення про позитивний вплив такого лікування суперечливі, що, мабуть, пов'язано з клініко-генетичними відмінностями груп пацієнтів, які отримували терапію.

### Висновки

Отже, проаналізувавши дані наукової літератури, слід зазначити, що в неонатальному періоді та ранньому дитячому віці практично всі основні процеси перебувають у стані дозрівання, тому передбачуваність у плані фармакокінетики й фармакодинаміки в новонароджених, особливо передчасно народжених, а також дітей раннього віку значно відрізняється від дітей старшого віку та дорослих. Недостатній метаболізм і/або виведення ПЕП можуть призводити до зростання ризику токсичності, тому підбір ефективної та безпечної протиепілептичної терапії в новонароджених і дітей раннього віку має базуватися на знаннях про вікові особливості функціонування дитячого організму, а також про фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики самого лікарського препарату. Варто зауважити, що основним завданням протиепілептичної терапії є досягнення повного контролю над нападами за відсутності небажаних побічних реакцій і негативного впливу на якість життя маленького пацієнта.

Терапевтичний ефект більшості ПЕП ґрунтується на модуляції каналів нейронів кори головного мозку, посиленні гальмівної синаптичної

передачі або гальмуванні активуючої синаптичної передачі. Слід зауважити, що надалі при пошуку ПЕП у новонароджених, зокрема, передчасно народжених, вразливою залишається система ГАМК, з якою пов'язаний механізм дії препаратів першої лінії вибору: бензодіазепінів, барбітуратів, зокрема фенобарбіталу. Визначено відмінності в дії фенобарбіталу, які залежать від стадії епілептогенезу, а саме, блокування первинних епілептиформних розрядів на ранніх стадіях епілептогенезу, що зумовлено додатковою інгібіторною дією на АМРА-рецептор-опосередковані постсинаптичні струми, впливаючи через  $Ca^{2+}$ -проникні АМРА-рецептори, водночас підсилювання епілептиформної активності в уже сформованому епілептичному вогнищі, зумовленому перманентно підвищеною концентрацією внутрішньоклітинних іонів хлору в результаті особливостей функціонування хлорних котранспортерів у цей період часу.

Розвиток клінічної та лабораторної генетики сприяє значним успіхам у діагностуванні та лікуванні генетично детермінованих захворювань, більшість з яких є орфанними. Розширюється спектр спадкових хвороб, доступних патогенетичному лікуванню, створюються нові високоякісні продукти спеціалізованого харчування, пропонуються сучасні високотехнологічні препарати. Упровадження цих розробок дає змогу змінити погляд лікарів, зокрема, неонатологів і дитячих неврологів, на перспективи лікування судом й епілептичних синдромів у новонароджених та дітей раннього віку.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aldenkamp AP, Bodde N. (2005). Behaviour, cognition and epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 182: 19–25. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00523.x.
2. Allegaert K, Verbesselt R, van den Anker JN et al. (2008). Developmental pharmacology: since neonates are not just small adults. *Acta Clin Belg.* 63 (1): 16–24. doi: 10.1179/acb.2008.003.
3. Al-Zwaini EJ, Al-Ani MM, Mengal AH. (2007). The epidemiology of clinical neonatal seizures in Ramadi city. *Neurosciences (Riyadh).* 12 (2): 170–172. PMID: 21857606.
4. Baranov AA, Namazova—Baranova LS, Borovik THE et al. (2017). Methylmalonic aciduria in children: clinical recommendations. *Pediatr farmakol.* 14 (4): 258–271. [Баранов АА, Намазова—Баранова ЛС, Боровик ТЭ и др. (2017). Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации. *Педиатр фармакол.* 14 (4): 258–271]. doi: 10.15690/pf.v14i4.1757.
5. Bauer J, Elger CE, Hans VH, Schramm J, Urbach H, Lassmann H et al. (2007). Astrocytes are a specific immunological target in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol.* 62 (1): 67–80. doi: 10.1002/ana.21148.
6. Baulac M. (2003). Pharmacogenetics and epilepsy: Ion channels and theapeutic response. 5-th Sanofi-Synthelabo symposium on epilepsy management: 59.
7. Baumgartner MR, H'rster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, Huemer M et al. (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. *Orphanet J Rare Dis.* 9: 130. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8.
8. Belousova ED. (2010). Russian observational study of the efficacy and tolerability of depakine chrono as first-linemonotherapy for focal epilepsy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika, Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2 (3): 47–52. [Белоусова ЕД. (2010). Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости Депакин Хроно в качестве первой монотерапии парциальной эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2 (3): 47–52]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-100.



9. Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R. (2007). GABA: A pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev.* 87 (4): 1215–1284. doi: 10.1152/physrev.00017.2006.
10. Bender AC, Natola H, Ndong C et al. (2013). Focal Scn1a knockdown induces cognitive impairment without seizures. *Neurobiol Dis.* 54: 297–307. doi: 10.1016/j.nbd.2012.12.021.
11. Bialer M. (2012). Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). *Adv Drug Deliv Rev.* 64 (10): 887–895. doi: 10.1016/j.addr.2011.11.006. Epub 2011 Nov 21.
12. Boerma RS, Braun KP et al. (2016). Remarkable Phenytoin Sensitivity in 4 Children with SCN8A-related Epilepsy: A Molecular Neuropharmacological Approach. *Neurotherapeutics.* 13 (1): 192–197. doi: 10.1007/s13311-015-0372-8.
13. Boldyreva SR, Ermakov AY. (2010). Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate in temporal lobe medial epilepsy in children. *SS Korsakov.* 110 (4): 42–47. [Болдырева СР, Ермаков АЮ. (2010). Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при височной медиальной эпилепсии у детей. *Журн неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.* 110 (4): 42–47].
14. Booth D, Evans DJ. (2004). Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 (4): CD004218. doi: 10.1002/14651858.CD004218.pub2.
15. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G et al. (2004). Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology.* 62 (3): 486–488. doi: 10.1212/01.wnl.0000106944.59990.e6.
16. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM et al. (2002). Phenobarbitone, neonatal seizures and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 86 (3): 165–170. doi: 10.1136/fn.86.3.f165.
17. Brodie MJ. (2005). Medical therapy of epilepsy: when to initiate treatment and when to combine? *J Neurol* 252 (2): 125–130. doi: 10.1007/s00415-005-0735-x.
18. Bromfield E, Cavazos J, Sirven J. (2006). *An Introduction to Epilepsy.* West Hartford (CT): American Epilepsy Society. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2508/>.
19. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ Jr et al. (2002). Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr.* 140 (6): 707–712. doi: 10.1067/mpd.2002.124773.
20. Camp KM, Krotoski D, Parisi MA, Gwinn KA, Cohen BH, Cox CS, Enns GM et al. (2016). Nutritional interventions in primary mitochondrial disorders: Developing an evidence base. *Mol Genet Metab.* 119 (3): 187–206. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.09.002.
21. Cherubin E, Gaiarsa JL, Ben-Ari Y. (1991). GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci.* 14 (12): 515–519. doi: 10.1016/0166-2236(91)90003-d.
22. Choi J, Nordli DR Jr, Alden TD, DiPatri A Jr, Laux L, Kelley K et al. (2009). Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *J Neuroinflammation.* 6: 38. doi: 10.1186/1742-2094-6-38.
23. Clancy RR, Legido A. (1991). Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia.* 32 (1): 69–76. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb05614.x.
24. Dadali EL, Sharkova IV, Voskoboeva EYu. (2014). Clinical and genetic characteristics of monogenic idiopathic generalized epilepsies. *Nervnye bolezni.* 1: 15–21. [Дадали ЕЛ, Шаркова ИВ, Воскобоева ЮЮ. (2014). Клинико-генетическая характеристика моногенных идиопатических генерализованных эпилепсий. *Нервные болезни.* 1: 15–21].
25. Degtyareva AV, Nikitina IV, Orlovskaya IV, Zakharova EYu, Bajdakova GV, Ionov OV et al. (2014). Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 59 (4): 41–47. [Дегтярева АВ, Никитина ИВ, Орловская ИВ, Захарова ЕЮ, Байдакова ГВ, Ионов ОВ и др. (2014). Дефицит ацил-коэнзим-А дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеводородной цепью. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 59 (4): 41–47].
26. Dilena R, Striano P et al. (2016). Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain Dev.* 38 (1): 128–131. doi: 10.1016/j.braindev.2015.07.002. Epub 2015 Jul 23.
27. Durand GM, Zukin RS. (1993). Developmental regulation of mRNAs Encoding rat brain kainate/AMPA receptors: a northern analysis study. *J Neurochem.* 61 (6): 2239–2246. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb07465.x.
28. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC et al. (2005). NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med.* 11 (11): 1205–1213. doi: 10.1038/nm1301. Epub 2005 Oct 9.
29. Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. (1984). Age at onset of seizures in young children. *Ann Neurol.* 15 (2): 127–131. doi: 10.1002/ana.410150204.
30. EMA. (2004, Dec). Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use: 7. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guide-line/discussion-paper-impact-renal-imma>.
31. Evtushenko SK. (2012). Destructive and difficult to treat forms of epilepsy in children. *MNZh.* 6 (52): 15–26. [Евтушенко СК. (2012). Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии у детей. *Міжнародний неврологічний журнал.* 6 (52): 15–26. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh\\_2012\\_6\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mnzh_2012_6_4)].
32. Falsaperla R, Vitaliti G, Maucri L et al. (2017). Levetiracetam in Neonatal Seizures as First-line Treatment: A Prospective Study. *J Pediatr Neurosci.* 12 (1): 24–28. doi: 10.4103/jpn.JPN\_172\_16.
33. Fanos V, Yurdakok M. (2010). Personalized neonatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 23: 4–6. doi: 10.3109/14767058.2010.513103.
34. Favrais G, Ursino M, Mouchel C et al. (2019). Levetiracetam optimal dose-finding as first-line treatment for neonatal seizures occurring in the context of hypoxic-ischaemic encephalopathy (LEVNEONAT-1): study protocol of a phase II tri-al. *BMJ Open.* 9 (1): e022739. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022739.
35. Filippi L, Fiorini P, Daniotti M et al. (2012). Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI). *BMC Pediatr.* 12: 144. doi: 10.1186/1471-2431-12-144.
36. Filippi L, Poggi C, la Marca G et al. (2010). Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study. *J Pediatr.* 157 (3): 361–366. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.019.
37. Fisher A, Patsalos PN. (2004). *Pharmacology of antiepileptic drugs.* In book Wallace SJ, Farrell K et al. *Epilepsy in children.* London: Arnold. 358–383. URL: [https://books.google.com.ua/books?hl=uk&lr=&id=byisCQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Epilepsy+in+children+/-S.+J.+Wallace,+K.+Farrell+%5Bet+al.%5D.&ots=LlPjOYpBU&sig=eNLXn9xzBKXezzbrcuRRxsCTFRw&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Epilepsy%20in%20children%20%2F%20S.%20J.%20Wallace%2C%20K.%20Farrell%20%5Bet%20al.%5D.&f=false](https://books.google.com.ua/books?hl=uk&lr=&id=byisCQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Epilepsy+in+children+/-S.+J.+Wallace,+K.+Farrell+%5Bet+al.%5D.&ots=LlPjOYpBU&sig=eNLXn9xzBKXezzbrcuRRxsCTFRw&redir_esc=y#v=onepage&q=Epilepsy%20in%20children%20%2F%20S.%20J.%20Wallace%2C%20K.%20Farrell%20%5Bet%20al.%5D.&f=false).
38. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 58 (4): 522–530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8.
39. French JA, Kanner AM et al. (2004). Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs, I: Treatment of New-Onset Epilepsy: Report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.

- Epilepsia. 45 (5): 401–409. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.06204.x.
40. Ghodke–Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK et al. (2013). Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 23 (4): 236–241. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2.
41. Granger P, Biton B, Faure C, Vige X, Depoortere H, Graham D, Langer SZ, Scatton B, Avenet P. (1995). Modulation of the gamma-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Mol Pharmacol*. 47 (6): 1189–1196. PMID: 7603459.
42. Hirsch E, Genton P. (2003). Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? *CNS Drugs*. 17 (9): 633–640. doi: 10.2165/00023210-200317090-00003.
43. Hirsch LJ, Arif H, Buchsbaum R et al. (2007). Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia*. 48 (7): 1351–1359. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01043.x. Epub 2007 Jun 15.
44. Ijff DM, Aldenkamp A. (2013). Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol*. 111: 707–718. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7.
45. Isaac JTR, Ashby MC, McBain CJ. (2007). The Role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron*. 54 (6): 859–871. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.001.
46. Jin X, Huguenard, JR, Prince DA. (2005). Impaired Cl<sup>-</sup> extrusion in layer V pyramidal neurons of chronically injured epileptogenic neocortex. *Journal of Neurophysiology*. 93 (4): 2117–2126. doi: 10.1152/jn.00728.2004.
47. Johannessen SI, Landmark CJ. (2008). Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 8 (6): 929–939. doi: 10.1586/14737175.8.6.929.
48. Karlov VA. (2010). Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin. Moscow: Meditsina: 720. [Карлов ВА. (2010). Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина: 720].
49. Khalilov IA. (2020). Vtorichnyy epileptogenez v gippokampe novorozhdennykh kryс:… d-ra biol. nauk: 03.03.01. Kazan': 257 [Халилов ИА. (2020). Вторичный эпилептогенез в гиппокампе новорожденных крыс:… д-ра биол. наук: 03.03.01. Казань: 257].
50. Khan O, Chang E, Cipriani C et al. (2011). Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol*. 44 (4): 265–269. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.005.
51. Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S. (2004). Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia*. 45 (3): 255–262. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.30503.x.
52. Klitgaard H, Verdu P. (2007). Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov*. 2 (11): 1537–1545. doi: 10.1517/17460441.2.11.1537.
53. Kumar SS, Bacci A, Kharazia V, Huguenard JR. (2002). A developmental switch of AMPA receptor subunits in neocortical pyramidal neurons. *J Neurosci*. 22 (8): 3005–3015. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-08-03005.2002.
54. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A et al. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 51 (6): 1069–1077. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x. Epub 2009 Nov 3.
55. Lau CG, Zukin RS. (2007). NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 8 (6): 413–426. doi: 10.1038/nrn2153.
56. Liu SJ, Zukin RS. (2007). Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. *Trends In Neurosciences*. 30 (3): 126–134. doi: 10.1016/j.tins.2007.01.006. Epub 2007 Feb 1.
57. Loddenkemper T, Talos DM, Cleary RT, Joseph A, Fernandez Sanchez I et al. (2014). Subunit composition of glutamate and gamma-aminobutyric acid receptors in status epilepticus. *Epilepsy Res*. 108 (4): 605–615. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.01.015. Epub 2014 Feb 2.
58. Mackay MT, Weiss SK, Adams–Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K et al. (2004). Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. 62 (10): 1668–1681. doi: 10.1212/01.wnl.0000127773.72699.c8.
59. Mao X-Y, Cao Y-G, Ji Z et al. (2015). Topiramate protects against glutamate excitotoxicity via activating BDNF/TrkB-dependent ERK pathway in rodent hippocampal neurons. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 60: 11–7. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.01.015. Epub 2015 Feb 7.
60. McTague A, Cross JH. (2013). Treatment of epileptic encephalopathies. *CNS Drugs*. 27 (3): 175–184. doi: 10.1007/s40263-013-0041-6.
61. Milsap RL, Jusko WJ. (1994). Pharmacokinetics in the Infant. *Environ Health Perspect*. 102 (11): 107–110. doi: 10.1289/ehp.94102s11107.
62. Ministry of Health of Russia. (2017). Phenylketonuria and disturbances of a tetrahydrobiopterine metabolism in children. Clinical recommendations. [Министерство здравоохранения России. (2017). Фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидробиоптерина у детей. Клинические рекомендации]. URL: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Fenilketonuriya-i-narusheniya-obmena-tetragidrobiopterina-u-detej-2017.pdf>.
63. Ministry of Health of Ukraine. (2014). «About the consolidation and implementation of medical and technological documents for standardization of medical aid in patients with epilepsy». Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 17, 2014 No. 276. [МОЗ України. (2014). «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при епілепсіях». Наказ МОЗ України від 17.04.2014 р. № 276. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0276282-14#Text>].
64. Morselli PL, Franco–Morselli R, Bossi L. (1980). Clinical Pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications. *Clinical Pharmacokinetics*. 5 (6): 485–527. doi: 10.2165/00003088-198005060-00001.
65. Mruk AL, Garlitz KL, Leung NR. (2015). Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 20 (2): 76–89. doi: 10.5863/1551-6776-20.2.76.
66. Mukhin KYu, Petrukhin AS, Choline AA. (2011). Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd: 680. [Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. (2011). Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: АртСервис Лтд: 680].
67. National Clinical Guideline Centre. (2012). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance: 117. PMID: 25340221.
68. Nikolaeva EA, Kharabadze MN, Zolkina IV, Sukhorukov VS, Novikov PV. (2013). Carnitine insufficiency in children with inborn errors of metabolism and mitochondrial diseases: characteristic of pathogenesis and treatment efficacy. *Pediatrics*. Journal named after GN Speransky. 92 (3): 42–49. [Николаева ЕА, Харабадзе МН, Золкина ИВ, Сухоруков ВС, Новиков ПВ. (2013). Недостаточность карнитина у детей с наследственными болезнями обмена веществ и митохондриальными заболеваниями: особенности патогенеза и эффективность лечения. Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. 92 (3): 42–49].
69. Nikolaeva EA, Yablonskaya MI, Kharabadze MN, Davydova Yul, Komarova ON, Novikov PV. (2015). Biopterine-deficient hyperphenylalaninemia: diagnosis and treatment. *Ros vestn perinatol i pediatr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 60 (2): 61–71. [Николаева ЕА,

- Яблонская МИ, Харабадзе МН, Давыдова ЮИ, Комарова ОН, Новиков ПВ. (2015). Диагностика и лечение биоптерин-дефицитной гиперфенилаланинемии. *Рос вестн перинатол и педиатр.* 60 (2): 61–71].
70. OMIM. (2021). Sodium voltage-gated channel, alpha subunit 1; scn1a. URL:<http://omim.org/entry/182389>.
71. Painter MJ, Scher MS, Stein AD et al. (1999). Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med.* 341 (7): 485–489. doi: 10.1056/NEJM199908123410704.
72. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, Anselm I et al. (2015). Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 17 (9): 689–701. doi: 10.1038/gim.2014.177. Epub 2014 Dec 11.
73. Pathak HR, Weissinger F, Terunuma M, Carlson GC, Hsu FC, Moss SJ, Coulter DA. (2007). Disrupted dentate granule cell chloride regulation enhances synaptic excitability during development of temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuroscience.* 27 (51): 14012–14022. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4390-07.2007.
74. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. (2008). Antiepileptic drugs — best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 49 (7): 1239–1276. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.
75. Patsalos PN. (2005). Antiepileptic drug interactions: a clinical guide. Published by Clarius Press: Guildford. 175. doi : 10.1136/jnnp.2005.085878.
76. Pellegrini-Giampietro DE, Gorter JA, Bennett MV, Zukin RS. (1997). The GluR2 (GluR-B) hypothesis: Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors in neurological disorders. *Trends In Neurosciences.* 20 (10): 464–470. doi: 10.1016/s0166-2236(97)01100-4.
77. Perucca E, Gidal BE, Baltés E. (2003). Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res.* 53 (1–2): 47–56. doi: 10.1016/S0920-1211(02)00250-4.
78. Perucca E. (2006). Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 61 (3): 246–255. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x.
79. Pickard L, Noel J, Henley JM, Collingridge GL, Molnar E. (2000). Developmental changes in synaptic AMPA and NMDA receptor distribution and AMPA receptor subunit composition in living hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience.* 20 (21): 7922–7931. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-21-07922.2000.
80. Plotkin MD, Snyder EY, Hebert SC, Delpire E. (1997). Expression of the Na-K-2Cl cotransporter is developmentally regulated in postnatal rat brains: a possible mechanism underlying GABA's excitatory role in immature brain. *Journal of Neurobiology.* 33 (6): 781–795. doi: 10.1002/(sici)1097-4695(19971120)33:6<781::aid-neu6>3.0.co;2-5.
81. Pravitelstvo Rossiyskoy Federatsii. (2017). The list of specialized products of clinical nutrition for disabled children for 2018. [Правительство Российской Федерации. (2017). Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2018 год]. URL: [https://zdrav-dep.admin-smolensk.ru/s\\_normpravdocs/other/2017/2017-11-08\\_2466r.pdf](https://zdrav-dep.admin-smolensk.ru/s_normpravdocs/other/2017/2017-11-08_2466r.pdf).
82. Rabassedá X. (2001). Oxcarbazepine: anticonvulsant profile and safety. *Drugs Today (Barc).* 37 (5): 333–355. doi: 10.1358/dot.2001.37.5.627955.
83. Rajasekaran K, Todorovic M, Kapur J. (2012). Calcium-permeable AMPA receptors are expressed in a rodent model of status epilepticus. *Ann Neurol.* 72 (1): 91–102. doi: 10.1002/ana.23570.
84. Rakhade SN, Zhou C, Aujla PK, Fishman R, Sucher NJ, Jensen FE. (2008). Early alterations of AMPA receptors mediate synaptic potentiation induced by neonatal seizures. *Journal of Neuroscience.* 28 (32): 7979–7990. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1734-08.2008.
85. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B et al. (2011). Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 15 (1): 1–7. doi: 10.1016/j.ejpn.2010.10.003. Epub 2010 Nov 19.
86. Ravizza T, Gagliardi B, Noe F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. (2008). Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* 29 (1): 142–160. doi: 10.1016/j.nbd.2007.08.012. Epub 2007 Aug 31.
87. Rivera C, Voipio J, Kaila K. (2005). Two developmental switches in GABAergic signalling: the K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter KCC2 and carbonic anhydrase CAVII. *J Physiol.* 562 (1): 27–36. doi: 10.1113/jphysiol.2004.077495. Epub 2004 Nov 4.
88. Saconato H, Prado GF, Puga ME, Atallah AN. (2009). Oxcarbazepine for refractory epilepsy: systematic review of the literature. *Sao Paulo Med J.* 127 (3): 150–159. doi: 10.1590/s1516-31802009000300008.
89. Sanchez RM, Jensen FE. (2001). Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia.* 42 (5): 577–585. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.12000.x.
90. Scheffer IE, Berkovic S et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 58 (4): 512–521. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.
91. Scher MS, Alvin J, Gaus L et al. (2003). Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatric Neurology.* 28 (4): 277–280. doi: 10.1016/s0887-8994(02)00621-5.
92. Schirmacher K, Mayer A, Walden J, Dusing R, Bingmann D. (1995). Effects of carbamazepine on membrane properties of rat sensory spinal ganglion cells in vitro. *Eur Neuropsychopharmacol.* 5 (4): 501–507. doi: 10.1016/0924-977x(95)00043-o.
93. Schmidt D, Arroyo S et al. (2001). Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand.* 104 (3): 167–170. doi: 10.1034/j.1600-0404.2001.00870.x.
94. Semenova NA, Dadali EL, Sharkov AA, Akimova IA. (2017). Clinical and genetic characteristics and diagnosis of hereditary variants of neonatal epilepsy. *Neuromuscular Diseases.* 7 (3): 36–42. [Семенова НА, Дадали ЕЛ, Шарков АА, Акимова ИА. (2017). Особенности диагностики и клинко-генетические характеристики наследственных вариантов младенческой эпилепсии. *Нервно-мышечные болезни.* 7 (3): 36-42.]. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-36-42
95. Serrano GE, Lelutiu N, Rojas A, Cochi S, Shaw R, Makinson CD et al. (2011). Ablation of cyclooxygenase-2 in forebrain neurons is neuroprotective and dampens brain inflammation after status epilepticus. *J Neurosci.* 31 (42): 14850–14860. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3922-11.
96. Smits A, Kulo A, de Hoon JN, Allegaert K. (2012). Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des* 18 (21): 3119–3146. doi: 10.2174/1381612811209023119.
97. Springer C, Nappe TM. (2019). Anticonvulsants toxicity. *StatPearls Publishing: Treasure Island.* PMID: 30725891.
98. Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. (1997). Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy? *Epilepsia.* 38 (9): 959–965. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01477.x.
99. Studenikin VM, Shelkovsky VI, Pak LA, Goryunova AV and other. (2011). General principles of epilepsy treatment. Ch. 9. *Epilepsy in neuropaediatrics (collective monograph).* Ed. V.M. Studenikin. Moscow: Dynasty: 440. [Студеникин ВМ, Шелковский ВИ, Пак ЛА, Горюнова АВ и др. (2011). Общие принципы лечения эпилепсии. Гл. 9. Эпилепсия в нейропедиатрии

- (коллективная монография). Под ред. ВМ Студеникина. Москва: Династия: 440].
100. Svistilnik VO. (2014). The Ketogenic Diet is a Treatment of the Refractory Forms of Epilepsies in Children. *Liki Ukrainy plus*. 1: 38–40. [Свистильник ВО. (2014). Кетогенна дієта — метод лікування рефрактерних форм епілепсії у дітей. *Ліки України плюс*. 1: 38–40]. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/liku\\_2014\\_1\\_33](http://nbuv.gov.ua/UJRN/liku_2014_1_33).
101. Swanson GT, Kamboj SK, Cull-Candy SG. (1997). Single-channel properties of recombinant AMPA receptors depend on RNA editing, splice variation, and subunit composition. *Journal of Neuroscience*. 17 (1): 58–69. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-01-00058.1997.
102. Talos DM, Fishman RE, Park H, Folkerth RD, Follett PL et al. (2006). Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. I. Rodent cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol*. 497 (1): 42–60. doi: 10.1002/cne.20972.
103. Talos DM, Follett PL, Folkerth RD, Fishman RE, Trachtenberg FL et al. (2006). Developmental regulation of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxic/ischemic injury. II. Human cerebral white matter and cortex. *J Comp Neurol*. 497 (1): 61–77. doi: 10.1002/cne.20978.
104. Taylor J, Kolamunnage-Donna R, Marson AG, Smith PE, Aldenkamp AP, Baker GA, SANAD study group. (2010). Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 51 (1): 48–56. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02195.x. Epub 2009 Jul 2.
105. Tian Y, Guo S-X, Li J-R et al. (2015). Topiramate attenuates early brain injury following subarachnoid haemorrhage in rats via duplex protection against inflammation and neuronal cell death. *Brain Res*. 1622: 174–185. doi: 10.1016/j.brainres.2015.06.007. Epub 2015 Jun 15.
106. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological Reviews*. 62 (3): 405–496. doi: 10.1124/pr.109.002451.
107. Uji SG, Uiterwaal CSPM, Aldenkamp AP, Carpay JA, Doelman JC, Keizer K, Vecht CJ, de Krom MCTFM, van Donselaar CA. (2009). Adjustment of treatment increases quality of life in patients with epilepsy: a randomized controlled pragmatic trial. *Eur J Neurol*. 16 (11): 1173–1177. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02713.x. Epub 2009 Jun 15.
108. Vento M, De Vries LS, Alberola A et al. (2010). Approach to seizures in the neonatal period: a European perspective. *Acta Paediatr*. 99 (4): 497–501. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01659.x.
109. Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, Filatova NV. (2009). Valproate side effects. *Klinicheskaya epileptologiya*. 1: 3–7. [Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ, Филатова НВ. (2009). Побочные эффекты вальпроатов. *Клиническая эпилептология*. 1: 3–7].
110. Watemberg N, Greenstein D, Levine A. (2006). Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J Child Neurol*. 21 (1): 1–5. doi: 10.1177/08830738060210010201.
111. Wei F, Yan LM, Su T, He N, Lin ZJ, Wang J, Shi YW, Yi YH, Liao WP. (2017). Ion Channel Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy. *Neuroscience Bulletin*. 33 (4): 455–477. doi: 10.1007/s12264-017-0134-1.
112. WHO. (2011). Guidelines on Neonatal Seizures. World Health Organization. Geneva: 100.
113. Willow M, Gono T, Catterall WA. (1985). Voltage clamp analysis of the inhibitory actions of diphenylhydantoin and carbamazepine on voltage-sensitive sodium channels in neuroblastoma cells. *Mol. Pharmacol*. 27 (5): 549–558. PMID: 2581124.
114. Wirrel E et al. (2013). Stiripentol in Dravet syndrome: Results of a retrospective US study. *Epilepsia*. 54 (9): 1595–1604. doi: 10.1111/epi.12303.
115. Yau ML, Fung EL, Ng PC. (2015). Response of levetiracetam in neonatal seizures. *World J Clin Pediatr*. 4 (3): 45–49. doi: 10.5409/wjcp.v4.i3.45.
116. Zhu JJ, Esteban JA, Hayashi Y, Malinow R. (2000). Postnatal synaptic potentiation: Delivery of GluR4-containing AMPA receptors by spontaneous activity. *Nature Neuroscience*. 3 (11): 1098–1106. doi: 10.1038/80614.

### Відомості про авторів:

**Мартинюк Володимир Юрійович** — к.мед. н., доц., зав. каф. дитячої неврології і медико-соціальної реабілітації НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. (044) 201-35-11.

**Знаменська Тетяна Костянтинівна** — д.мед.н., проф., керівник відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-62-20.

**Швейкіна Вікторія Борисівна** — к.мед.н., ст.н.с. відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України імені академіка О.М. Лук'янової». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

**Галаган Віра Олексіївна** — д.мед.н., зав. Медико-генетичного центру НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1; тел. (044)-236-31-06.

**Бікшаєва Яна Борисівна** — к.мед.н., доц. каф. загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

**Швейкіна Христина Ігорівна** — дитячий лікар-психіатр консультативно-поліклінічного відділення ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. Кирилівська, 103.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2021 р., прийнята до друку 18.05.2021 р.