

Обзор противосудорожной терапии у доношенных и недоношенных новорожденных

М.А. Ивжиц^{1, 2}, С.К. Зырянов^{1, 2}, Г.В. Родоман^{1, 3}, И.Б. Бондарева², С.В. Думова^{3, 4}, О.А. Бабак⁴, М.С. Ченкуров², Г.А. Пуцман²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127015 Москва, ул. Писцовая, 10;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴Перинатальный центр ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127287 Москва, 4-й Вятский пер., 39

Контакты: Марина Александровна Ивжиц ivzhits@yandex.ru

Судороги у доношенных и особенно у недоношенных новорожденных — часто встречающаяся патология. Подбор противосудорожной терапии у пациентов этой категории представляется очень сложной задачей, так как у новорожденных (особенно у недоношенных) имеются связанные с возрастом особенности фармакокинетики, недостаточно данных о дозах и терапевтических концентрациях антиэпилептических препаратов в крови. Авторы представляют обзор литературы с акцентом на особенности дозирования и фармакокинетические свойства антиэпилептических препаратов у доношенных и недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: доношенные и недоношенные новорожденные, судороги, антиэпилептические препараты, режим дозирования, фармакокинетика

Для цитирования: Ивжиц М.А., Зырянов С.К., Родоман Г.В. и др. Обзор противосудорожной терапии у доношенных и недоношенных новорожденных. Русский журнал детской неврологии 2020;15(1):42–54.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-42-54



OVERVIEW OF ANTICONVULSANT THERAPY IN FULL-TERM AND PREMATURE NEONATES

M.A. Ivzhits^{1, 2}, S.K. Zyryanov^{1, 2}, G.V. Rodoman^{1, 3}, I.B. Bondareva², S.V. Dumova^{3, 4}, O.A. Babak⁴, M.S. Chenkurov², G.A. Putsman²

¹City Clinical Hospital No. 24, Moscow Healthcare Department; 10 Pistsovaya St., Moscow 127015, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴Perinatal Center, City Clinical Hospital No. 24, Moscow Healthcare Department; 39 4th Vyatskiy Per., Moscow 127287, Russia

Convulsions in full-term and especially in premature newborns are observable pathologies. Selection of anticonvulsant therapy is very difficult: newborns have particular pharmacokinetics of drugs, insufficient data on doses and therapeutic concentrations of anticonvulsants in the blood (premature infants mainly). This article is an overview, with an emphasis on the features of dosing and pharmacokinetics of anticonvulsants in term and preterm infants.

Key words: full-term and premature newborns, convulsions, anticonvulsants, dosing regimen, pharmacokinetics

For citation: Ivzhits M.A., Zyryanov S.K., Rodoman G.V. et al. Overview of anticonvulsant therapy in full-term and premature neonates. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(1):42–54. (In Russ.).

Введение

Неонатальные судороги — возрастзависимые приступы, развивающиеся в первые 28 дней жизни у доношенных новорожденных и до 44-й недели гестации у детей, рожденных раньше срока [1]. Значительная частота судорог у новорожденных и детей раннего возраста обусловлена морфофункциональными особен-

ностями головного мозга, которые определяют высокую степень судорожной реактивности. Однако далеко не во всех случаях судороги являются проявлением эпилепсии. У глубоко недоношенных детей часто встречаются такие осложнения, как внутримозговое кровоизлияние, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, гидроцефалия, различные инфекции

(вирусные и бактериальные), которые в некоторых случаях становятся причиной неонатальных судорог (22,2 %) [32].

У преждевременно родившихся детей риск развития неонатальных судорог выше по сравнению с доношенными; риск повышается при снижении гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении, что диктует необходимость своевременной диагностики и определения тактики терапии в этой категории пациентов [26].

Распространенность неонатальных судорог составляет около 1,5 %, а частота возникновения, по данным зарубежных авторов, — 1,5–5,5 случая на 1000 новорожденных [29, 30]. Наиболее частый срок дебюта неонатальных судорог (80 % случаев) — период с 1–2-х суток до окончания 1-й недели жизни [26]. Чем меньше степень гестационной зрелости ребенка, тем выше риск развития судорог. У новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении сообщается о частоте судорог 5,6/1000 [19]. Примерно в 85 % случаев судороги у недоношенных новорожденных клинически не проявляются и регистрируются только по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) [13, 31]. Таким образом, длительное ЭЭГ-мониторирование необходимо как для выявления судорог, так и для оценки эффективности противосудорожной терапии.

Основные принципы противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных

Основные принципы противосудорожной терапии у недоношенных новорожденных представлены на рисунке.

При подозрении на судороги у недоношенных новорожденных в первую очередь необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей, провести мероприятия по стабилизации гемодинамики. Следует как можно скорее исключить гипогликемию, электролитные расстройства (гипокальциемию, гипомагниемию). Также необходимо исключить наличие у недоношенного новорожденного инфекционного процесса, а в случае его подтверждения — как можно быстрее начать противомикробную терапию.

При развернутой клинической картине судорог или подтверждении их по данным ЭЭГ необходимо скорейшее введение нагрузочной дозы антиэпилептического препарата (АЭП) [14].

Антиэпилептическим препаратом 1-й линии является **фенобарбитал**. Этот препарат был первым АЭП и стал применяться в клинической практике с 1912 г. Нагрузочная доза фенобарбитала составляет 20 мг/кг массы тела внутривенно, поддерживающая доза — от 3 до 4 мг/кг перорально. Концентрация фенобарбитала в плазме в норме составляет до 40 мкг/мл.

Пациенты с рефрактерными судорогами могут получать дополнительные дозы от 5 до 10 мг/кг до тех пор, пока судороги не будут купированы. У детей с рефрактерными судорогами сывороточная концентрация фенобарбитала может достигать 100 мкг/мл.

Фенобарбитал метаболизируется в печени при участии комплекса цитохрома P450 CYP2C9 и с незначительным участием CYP2C19 и CYP2E1. Пятая часть введенной дозы фенобарбитала выделяется в неизменном виде с мочой. У взрослых период полувыведения фенобарбитала составляет 100 ч, а у доношенных и недоношенных новорожденных — 103 и 141 ч соответственно [23, 36].

При неэффективности или недостаточной эффективности фенобарбитала антиэпилептическая терапия проводится препаратами 2-й линии.

Фенитоин. Снижает концентрацию натрия в нейронах, облегчает транспорт ионов натрия из клеток, уменьшает внутриклеточный транспорт кальция, стабилизирует нейрональные мембраны нервных клеток, синаптических связей. Данный механизм способствует ограничению процесса распространения нейронального возбуждения, что приводит к снижению судорожной активности. Нагрузочная доза составляет 15–20 мг/кг, возможно дополнительное введение в дозе 10 мг/кг. Поддерживающая доза — 3–5 мг/кг/день, разделенные на 2–4 приема. Терапевтическая концентрация в сыровотке через 1 ч после введения нагрузочной дозы — 10–20 мкг/мл [15].

Бензодиазепины (мидазолам*, лоразепам*, клоназепам). Действуют на постсинаптическую мембрану ГАМКА-рецепторов, что увеличивает проводимость этого тормозного канала. Следует отметить, что мидазолам более липофилен, чем лоразепам, в связи с чем лучше проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает более быстрый эффект [38].

Мидазолам: нагрузочная доза составляет 0,05 мг/кг внутривенно в течение 10 мин, поддерживающая доза — 0,15 мг/кг/ч в форме продленной инфузии, можно увеличивать по 0,05 мг/кг/ч до максимальной дозы 0,5 мг/кг/ч.

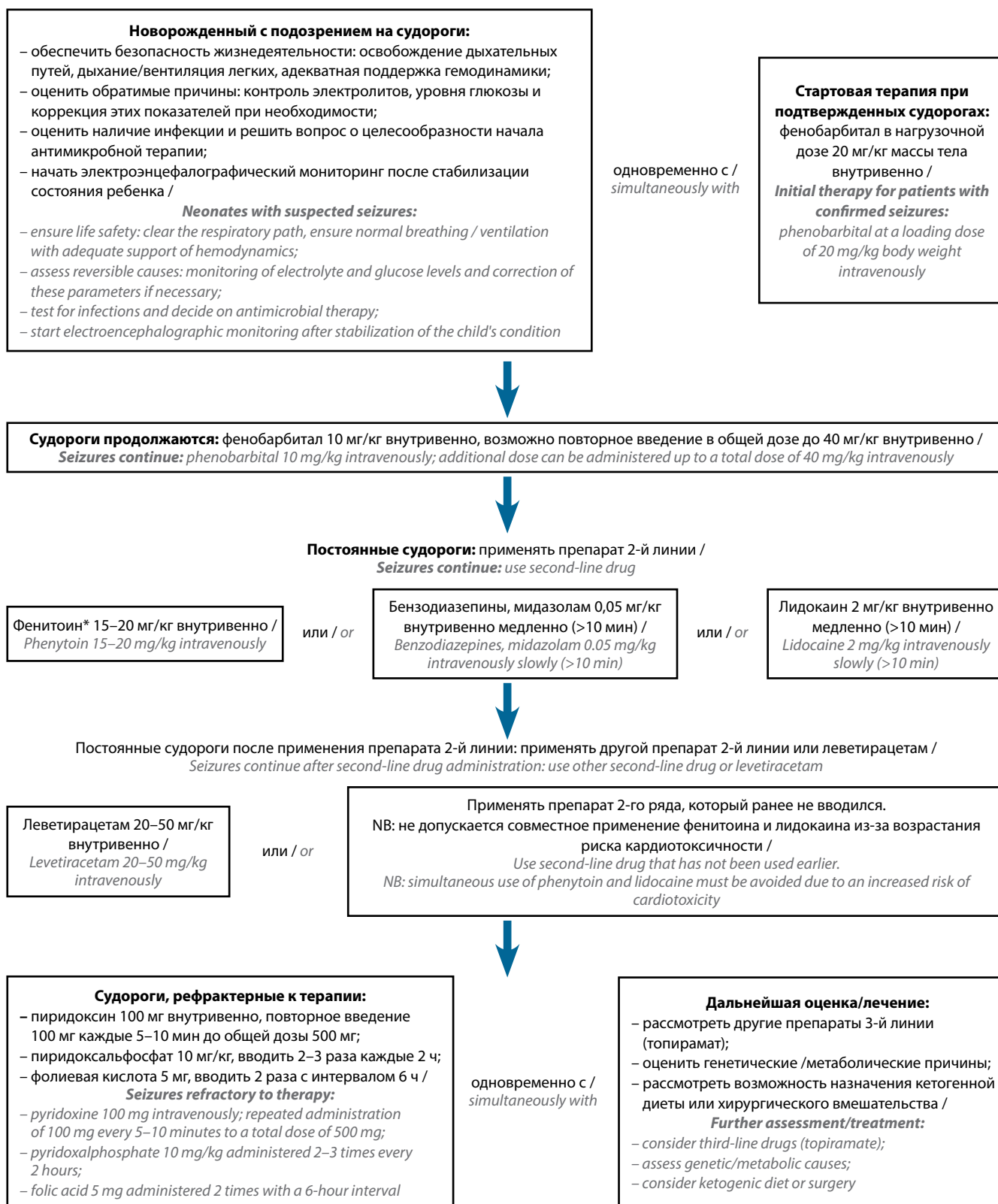
Лоразепам: нагрузочная доза составляет 0,05–0,10 мг/кг внутривенно в течение 2–5 мин, возможно повторное введение до максимальной дозы 0,15 мг/кг.

Клоназепам: нагрузочная доза составляет 0,01 мг/кг внутривенно, поддерживающая доза — 0,01 мг/кг 3–5 раз.

Мониторинг терапевтической концентрации бензодиазепинов у недоношенных новорожденных не проводился.

Лидокаин. Блокирует натриевые каналы, предотвращая деполяризацию глутаматергических рецепторов. Метаболизируется с участием цитохрома P450

*Препарат не зарегистрирован в РФ.



Алгоритм лечения судорог у недоношенных новорожденных (рекомендации Всемирной организации здравоохранения и Международной противоэpileптической лиги) [40]

Treatment algorithm for seizures in premature neonates (guidelines developed by the World Health Organization and International League Against Epilepsy) [40]

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

на 2 метаболита, которые оказывают противосудорожное действие. Выводится печенью и почками [10]. Нагрузочная доза составляет 2 мг/кг в виде внутривенной инфузии в течение 10 мин у недоношенных новорожденных.

Леветирацетам. Не связывается с плазменными белками крови. В отличие от других АЭП, метаболизм леветирацетама не зависит от системы цитохрома CYP P450. Две трети дозы элиминируются в неизмененном виде с мочой, а примерно 1/3 гидролизуются в крови и различных тканях до неактивных метаболитов, которые выводятся почками. Нагрузочная доза леветирацетама — от 14,4 до 39,9 мг/кг. Пик концентрации в сыворотке крови (через 1 ч после введения) варьировал от 14,8 до 91,9 мг/л (медиана — 39,8 мг/л). Средний объем распределения составил 0,89 л/кг, средний клиренс — 1,21 мл/мин/кг, средний период полувыведения — 8,9 ч. Леветирацетам имеет линейную зависимость концентрация — время [20]. В литературе описана фармакокинетика леветирацетама у 2 новорожденных, получавших этот препарат перорально с целью купирования рефрактерных судорог. У одного новорожденного (рожденного на сроке 42 нед) леветирацетам вводили в дозе 60 мг/кг *per os* после неуспешного лечения фенобарбиталом и фенитоином. Клинически и по данным ЭЭГ зафиксировали прекращение судорог в течение 17 мин после болюсного введения леветирацетама. Новорожденный продолжил получать леветирацетам в поддерживающей дозе 30 мг/кг/сут. Второй недоношенный (гестационный срок — 26 нед) с развитием судорог на 5-й день жизни получал леветирацетам внутрь в дозе 30 мг/кг/сут. В течение 1-й недели лечения концентрация препарата достигла 11 мг/л. До 1 года жизни ребенок находился на монотерапии леветирацетамом, что привело к купированию судорожных приступов и нормализации показателей ЭЭГ.

К сожалению, в настоящее время существует очень мало данных о фармакокинетических параметрах леветирацетама в популяции новорожденных. В клинической практике применяют широкий диапазон доз — от 15 до 60 мг/кг и поддерживающие дозы до 30 мг/кг/сут. Период полувыведения леветирацетама у новорожденных и недоношенных увеличен, исходя из функциональной незрелости почек [24, 34]. Согласно данным одного исследования, леветирацетам назначался в средней начальной дозе 16 ± 6 мг/кг, а средняя максимальная доза составила 45 ± 19 мг/кг/сут. Средний концептуальный возраст — 41 нед [4]. Подобные результаты были получены и в других исследованиях: дозы от 10 до 20 мг/кг были эффективными у новорожденных с неонатальными судорогами; поддерживающие дозы варьировали от 10 до 80 мг/кг/сут с разделением суточной дозы на 2 приема [22]. Ретроспективное исследование леветирацетама в монотерапии или дополнительной терапии судорог новорожденных, которые

получали начальные дозы препарата 10–20 мг/кг внутривенно с постепенным увеличением до 20–60 мг/кг в зависимости от клинического эффекта, также продемонстрировало эффективность и безопасность данного препарата [17, 27].

Согласно полученным данным, большинство авторов рекомендуют использовать нагрузочные дозы леветирацетама в диапазоне от 40 до 50 мг/кг внутривенно; поддерживающие дозы составляют 20–25 мг/кг каждые 12 ч или 30 мг/кг/сут с разделением суточной дозы на 2–3 приема [18]. Данные еще одного проспективного исследования также подтвердили, что оптимальная нагрузочная доза должна составлять 40 мг/кг внутривенно, а поддерживающая доза составляет 10 мг/кг каждые 8 ч. Такой режим дозирования позволяет добиться устойчивой минимальной концентрации в плазме крови — 20 мкг/мл в первые 3 дня и 10 мкг/мл в конце 1-й недели лечения [31]. Изучение фармакокинетики леветирацетама у недоношенных новорожденных не проводилось.

При неэффективности антиэпилептической терапии препаратами 2-й линии возможно применение следующих препаратов 3-й линии.

Вальпроевая кислота. Метаболизируется в печени при участии комплекса цитохрома P450, обладает высокой способностью к связыванию с белками. Препарат оказывает гепатотоксическое действие у детей, в связи с этим данных о применении вальпроата в неонатологии и педиатрии недостаточно. Вальпроат не следует назначать пациентам с установленными митохондриальными нарушениями. Израильские исследователи предоставили данные о том, что комбинированная терапия резистентных судорог у новорожденных вальпроатом и топираматом эффективнее, чем терапия лидокаином в комбинации с бензодиазепинами. Нагрузочная доза составила от 20 до 30 мг/кг с последующей поддерживающей дозой 30 мг/кг, разделенной на 2 приема в день. Данная терапия позволила достигнуть лучшего контроля над судорогами по сравнению с фенобарбиталом и фенитоином. Назначение вальпроата в неонатологии требует индивидуального подхода с учетом существующих рекомендаций [6, 35]. Следует иметь в виду, что назначение вальпроевой кислоты зависит от полиморфизма семейства цитохрома P450 и его экспрессии. Вальпроат в дозе 30–40 мг/кг был назначен пациентам с нормальной экспрессией CYP2C9, несущим гомозиготный диккий генотип CYP2C9 (CYP2C9*1/*1), менее высокая доза (10–20 мг/кг) вводилась детям с гетерозиготными генотипами (CYP2C9*1/*2 или CYP2C9*1/*3) или низким уровнем экспрессии CYP2C9, тогда как повышенная доза (>40 мг/кг) применялась у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 с высоким уровнем экспрессии [8].

Данных о концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови у новорожденных недостаточно.

Основные характеристики антиэпилептических препаратов

Main characteristics of antiepileptic drugs

Название Drug	Механизм действия Mechanism of action	Режим дозирования Dosage regimen	Терапевтическая сыvorоточная концентрация Therapeutic serum concentration	Период полу- выведения Half-life
Фенобар- битал Pheno- barbital	<p>Подавляет активность глутамата, активизирует ГАМКергическую систему. Уменьшает степень возбудимости нейронов эпилептогенного очага, блокирует появление и распространение импульсов, ингибирует высокочастотные повторные разряды нейронов</p> <p>Inhibits glutamate activity and activates the GABAergic system. Reduces excitability of neurons in the epileptogenic focus, blocks the development and propagation of impulses, and inhibits high-frequency repeated discharges of neurons</p>	<p>Нагрузочная доза 20 мг/кг внутривенно, возможно введение дополнительных доз по 10 мг/кг до 40 мг/кг; поддерживающая доза 5 мг/кг/сут в 1–2 приема</p> <p>Loading dose: 20 mg/kg intravenously; additional doses of 10 mg/kg may be administered (up to 40 mg/kg); maintenance dose of 5 mg/kg/day divided into 2 doses</p>	<p>Через 1–2 ч после нагрузочной дозы; 20–40 мкг/мл</p> <p>Achieved 1–2 h following the loading dose administration; 20–40 µg/mL</p>	<p>2–4 дня 2–4 days</p>
Фенитоин Phenytoin	<p>До конца не изучен. Снижает концентрацию натрия в нейронах, облегчает транспорт ионов натрия из клеток, уменьшает внутриклеточный транспорт кальция. Стабилизирует нейрональные мембраны тела нервных клеток, синаптических связей, что приводит к ограничению процесса распространения нейронального возбуждения и уменьшению судорожной активности</p> <p>The mechanism is still poorly understood. It reduces the concentration of sodium in neurons, facilitates the transport of sodium ions from cells, and reduces the intracellular transport of calcium. It also stabilizes neuronal membranes of the body of nerve cells and synaptic connections, which restricts propagation of neuronal excitation and decreases convulsive activity</p>	<p>Нагрузочная доза 15–20 мг/кг внутривенно, возможно дополнительное введение 10 мг/кг; поддерживающая доза 3–5 мг/кг/сут в 2–4 приема</p> <p>Loading dose: 15–20 mg/kg intravenously; additional dose of 10 mg/kg may be administered; maintenance dose of 3–5 mg/kg/day divided into 2–4 doses</p>	<p>Через 1 ч после нагрузочной дозы; 10–20 мкг/мл общая или 1–2 мкг/мл свободного фенитоина</p> <p>Achieved 1 h following the loading dose administration; 10–20 µg/mL (total) or 1–2 µg/mL (free)</p>	<p>Зависит от концентрации в плазме Depends on plasma-concentration</p>
Мидазо- лам Midazolam	<p>Действует на постсинаптическую мембрану ГАМКА-рецепторов, увеличивает проводимость этого тормозного канала. Мидазолам более липофилен, чем лоразепам, в связи с чем лучше проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает более быстрый эффект</p> <p>Affects the postsynaptic membrane of GABA receptors and increases the conductivity of this inhibitory channel. Midazolam is more lipophilic than lorazepam; therefore, it penetrates the blood-brain barrier better and has a faster effect</p>	<p>Нагрузочная доза 0,05 мг/кг внутривенно за 10 мин; поддерживающая доза 0,15 мг/кг/ч при непрерывной инфузии, возможно постепенное увеличение дозы по 0,05 мг/кг/ч до максимальной дозы 0,5 мг/кг/ч</p> <p>Loading dose: 0.05 mg/kg intravenously during 10 min; maintenance dose of 0.15 mg/kg/h by continuous infusion; the dose can be gradually increased by 0.05 mg/kg/h to a maximum dose of 0.5 mg/kg/h</p>	<p>Не исследовалась Not evaluated</p>	<p>1,5–3,0 ч 1.5–3.0 h</p>

Продолжение таблицы

Continuation of the table

Связь с белками, % Protein binding, %	Биодоступность, % Bioavailability, %	Выведение Excretion	Лекарственное взаимодействие Drug interaction	Побочные эффекты Side effects
20–45	80	Расщепляется микросомальными ферментами печени, экскретируется почками, 25–50 % выводятся в неизменном виде Metabolized by hepatic microsomal enzymes; excreted by kidneys; 25–50 % of the dose is excreted unchanged	Снижает интенсивность и длительность действия глюкокортикостероидов, карбамазепина, гликозидов, верапамила. При совместном приеме с вальпроатом уровень фенobarбитала повышается, а концентрация вальпроата снижается. При одновременном приеме пиридоксина уровень фенobarбитала снижается Reduces the intensity and duration of action of glucocorticosteroids, carbamazepine, glycosides, and verapamil. Simultaneous use with valproate increases the level of phenobarbital and decreases the level of valproate. The concentration of phenobarbital decreases, when it is given together with pyridoxine	Снижение артериального давления, брадикардия, агранулоцитоз, мегалобластная анемия Low blood pressure, bradycardia, agranulocytosis, megaloblastic anemia
80	92	Выводится печенью, через почки – менее 5 % Excreted by the liver; less than 5 % is excreted by the kidneys	Снижает концентрацию верапамила. С особой осторожностью сочетают с вальпроатом (в связи с взаимным влиянием на плазменную концентрацию). При совместном применении с противогрибковыми препаратами (азолы, амфотерицин В) концентрация фенитоина увеличивается. Ослабляет действие глюкокортикостероидов, витамина D, противогрибковых препаратов, дигитоксина Reduces the concentration of verapamil. The combination of phenytoin and valproate should be used with extreme caution due to their mutual effects on plasma concentration. Antifungal drugs (such as azoles and amphotericin B) increase the level of phenytoin. Phenytoin reduces the effects of glucocorticosteroids, vitamin D, antifungal drugs, and digitoxin	Синдром Стивенса–Джонсона, гепатит, макроцитоз, редко – мегалопластическая анемия, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия Stevens–Johnson syndrome, hepatitis, macrocytosis, megaloplastic anemia (rarely), pancytopenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia
95–98	>90	Выводится почками Excreted by the kidneys	Усиливает действие анальгетиков, средств, угнетающих центральную нервную систему Increases the effect of analgesics and drugs that depress the activity of the central nervous system	Кожная сыпь, крапивница Skin rash, urticaria

Продолжение таблицы

Continuation of the table

Название Drug	Механизм действия Mechanism of action	Режим дозирования Dosage regimen	Терапевтическая сывороточная концентрация Therapeutic serum concentration	Период полу- выведения Half-life
Лоразепам Lorazepam	Действует на постсинаптическую мембрану ГАМКА-рецепторов, что увеличивает проводимость этого тормозного канала Affects the postsynaptic membrane of GABA receptors, thereby increasing the conductivity of this inhibitory channel	Нагрузочная доза 0,05–0,10 мг/кг внутривенно за 2–5 мин, возможно повторное введение до общей дозы 0,15 мг/кг Loading dose: 0.05–0.10 mg/kg intravenously during 2–5 min; additional dose can be administered up to a total dose of 0.15 mg/kg	Не исследовалась Not evaluated	16 ч при парентеральном введении 16 h in case of parenteral administration
Клоназепам Clonazepam	Действует на постсинаптическую мембрану ГАМКА-рецепторов, что увеличивает проводимость этого тормозного канала Affects the postsynaptic membrane of GABA receptors, thereby increasing the conductivity of this inhibitory channel	Нагрузочная доза 0,01 мг/кг внутривенно, поддерживающая доза 0,01 мг/кг по 3–5 раз в сутки Loading dose: 0.01 mg/kg intravenously; maintenance dose of 0.01 mg/kg divided into 3–5 doses	Не исследовалась Not evaluated	18–20 ч 18–20 h
Лидокаин Lidocaine	Блокирует натриевые каналы, предотвращая деполяризацию глутаматергических рецепторов. Метаболизируется с участием цитохрома P450 на 2 метаболита, которые оказывают противосудорожное действие Blocks sodium channels, thereby preventing depolarization of glutamate receptors. It is metabolized by cytochrome P450 to 2 products that have an anticonvulsant effect	Нагрузочная доза 2 мг/кг в виде внутривенной инфузии за 10 мин. Первая инфузия 5–7 мг/кг/ч в течение 3,5–6,0 ч. Вторая инфузия 2,5–4,0 мг/кг/ч в течение 6–12 ч. Третья инфузия 1,25–2,0 мг/кг/ч в течение 12 ч Loading dose: 2 mg/kg by intravenous infusion during 10 min. The first infusion 5–7 mg/kg/h during 3.5–6.0 h. The second infusion 2.5–4.0 mg/kg/h during 6–12 h. The third infusion 1.25–2.0 mg/kg/h during 12 h	Не исследовалась Not evaluated	1,5–3,0 ч 1.5–3.0 h
Леветирacetам Levetiracetam	До конца не изучен. Связывается с гликопротеином синаптических везикул (в сером веществе спинного и головного мозга) и уменьшает гиперсинхронизацию нейронов. Оказывает влияние на ГАМК- и глициновые рецепторы, модулирует их с помощью специфических эндогенных агентов The mechanism is still poorly understood. It binds to the glycoprotein of synaptic vesicles (in the gray matter of the spinal cord and brain) and reduces the hypersynchronization of neurons. It affects GABA receptors and glycine receptors and modulates them using specific endogenous agents	Нагрузочная доза 20–50 мг/кг внутривенно; поддерживающая доза 30–50 мг/кг/сут в 2 приема Loading dose: 20–50 mg/kg intravenously; maintenance dose of 30–50 mg/kg/h divided into 2 doses	Не исследовалась Not evaluated	7 ч 7 h

Продолжение таблицы

Continuation of the table

Связь с белками, % Protein binding, %	Биодоступность, % Bioavailability, %	Выведение Excretion	Лекарственное взаимодействие Drug interaction	Побочные эффекты Side effects
85	90	Выводится почками Excreted by the kidneys	При совместном приеме с барбитуратами, наркотическими анальгетиками усиливает угнетающее действие на центральную нервную систему Can depress the activity of the central nervous system when given together with barbiturates or narcotic analgesics	Нейтропения, анемия, гипотония Neutropenia, anemia, hypotension
85	90	Выводится почками Excreted by the kidneys	Другие антиэпилептические препараты, миорелаксанты, наркотические анальгетики при совместном приеме усиливают действие клоназепама. Совместный прием с вальпроатом может вызвать аггравацию приступов. Барбитураты, карбамазепин и фенитоин стимулируют распад клоназепама и ускоряют выведение его метаболитов Other antiepileptic drugs, muscle relaxants, and narcotic analgesics can enhance the effect of clonazepam. Simultaneous administration with valproate can cause aggravation of seizures. Barbiturates, carbamazepine and phenytoin stimulate the destruction of clonazepam and accelerate the elimination of its metabolites	Усиление выделения секрета бронхами, крапивница, гипотония, брадикардия, панцитопения, увеличение концентрации ферментов печени Increased bronchial secretions, urticaria, hypotension, bradycardia, pancytopenia, increased levels of liver enzymes
50–80	100	Выводится печенью и почками Excreted by the liver and the kidneys	Допамин снижает порог судорожной готовности для лидокаина. При совместном применении с фенитоином возрастает риск кардиотоксического эффекта Dopamine decreases the seizure threshold for lidocaine. Increases the risk of cardiotoxic effect when given together with phenytoin	Анафилактический шок, крапивница, гипотония, брадикардия, бронхоспазм Anaphylactic shock, urticaria, hypotension, bradycardia, bronchospasm
<10	100	В печени метаболизируется путем гидролиза ацетамидной группы. Не оказывает влияния на работу системы цитохрома P450. Экскретируется почками Metabolized in the liver by hydrolysis of the acetamide group. Does not affect the cytochrome P450 system. Excreted by the kidneys	Неизвестно Unknown	Лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, повышение печеночных ферментов, редко — синдром Стивенса—Джонсона Leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, pancytopenia, increased level of liver enzymes, Steven—Johnson syndrome (rarely)

Продолжение таблицы

Continuation of the table

Название Drug	Механизм действия Mechanism of action	Режим дозирования Dosage regimen	Терапевтическая сыво- роточная концентрация Therapeutic serum concentration	Период полувыве- дения Half-life
Вальпро- евая кислота Valproic acid	<p>Множественный механизм, до конца не изучен. Основной механизм связан с воздействием вальпроата на ГАМКергическую систему: повышение содержания ГАМК в центральной нервной системе и активирование ГАМКергической передачи (в том числе путем угнетения фермента ГАМК-трансферазы и непосредственного действия на постсинаптические ГАМКА-рецепторы)</p> <p>Multiple mechanisms that are still poorly understood. The main mechanism is associated with the effect of valproate on the GABAergic system: it increases the level of GABA in the central nervous system and activates GABAergic transmission (by inhibiting GABA-transferase and direct effect on postsynaptic GABA receptors)</p>	<p>Нагрузочная доза от 20–30 мг/кг; поддерживающая доза 30 мг/кг/сут, разделенные на 2 приема</p> <p>Loading dose: at least 20–30 mg/kg; maintenance dose of 30 mg/kg/h divided into 2 doses</p>	Недостаточно данных Data are insufficient	8–20 ч 8–20 h
Карбама- зепин Carba- mazepine	<p>Блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, что вызывает подавление разрядов нейронов, стабилизацию мембраны нейронов, что ведет к снижению синаптического проведения импульсов. Препятствует повторному образованию натрийзависимых потенциалов действия в структуре деполяризованных нейронов. Уменьшает высвобождение глутамата</p> <p>Blocks potential-dependent sodium channels, causing suppression of neuronal discharges and stabilization of the neuronal membrane, which leads to a decrease in synaptic transmission of nerve impulses. Prevents repeated formation of sodium-dependent action potentials in depolarized neurons. Reduces the release of glutamate</p>	<p>Нагрузочная доза 10 мг/кг; поддерживающая доза 5–7 мг/кг каждые 8 ч. Поддерживающая терапия проводится через 24 ч после введения нагрузочной дозы</p> <p>Loading dose: 10 mg/kg; maintenance dose of 5–7 mg/kg every 8 h. Maintenance dose can be administered 24 h after the loading dose</p>	Не исследовалась Not evaluated	16–24 ч 16–24 h
Топира- мат Topiramate	<p>Множественный механизм действия: блокирует вольтажзависимые натриевые и кальциевые каналы, потенцирует действие ГАМК на ГАМКА-рецепторы, блокирует эффекты медиаторов возбуждения (глутамата), угнетает карбоангидразу II и IV типов</p> <p>Multiple mechanisms of action: blocks voltage-gated sodium and calcium channels, potentiates GABA responses, blocks the effects of excitation mediators (glutamate), and inhibits carbonic anhydrase types II and IV</p>	<p>В виде приготовленной <i>ex tempora</i> суспензии (<i>per os</i> или в зонд). Нагрузочная доза 5–10 мг/кг; поддерживающая доза 1–5 мг/кг</p> <p>In the form of suspension prepared <i>ex tempora</i> (<i>per os</i> or through the probe). Loading dose: 5–10 mg/kg; maintenance dose of 1–5 mg/kg</p>	Не исследовалась Not evaluated	19–25 ч 19–25 h

Окончание таблицы

End of the table

Связь с белками, % Protein binding, %	Биодоступность, % Bioavailability, %	Выведение Excretion	Лекарственное взаимодействие Drug interaction	Побочные эффекты Side effects
95	93	Метаболизм в печени. Выводится почками Metabolised in the liver. Excreted by the kidneys	Нежелательна комбинация с гепатотоксичными средствами. С особой осторожностью сочетают с фенитоином. В первые несколько недель возможно уменьшение концентрации и ускорение метаболизма вальпроата. В дальнейшем концентрация вальпроата будет расти, а метаболизм фенитоина — замедляться. При совместном приеме с фенобарбиталом уровень фенобарбитала повышается, а уровень вальпроата снижается. При совместном применении с меропенемом концентрация вальпроата в крови снижается, а с эритромицином — повышается Simultaneous use with hepatotoxic agents is not recommended. The combination of phenytoin and valproate should be used with extreme caution. During the first weeks, the concentration of valproate can be reduced along with acceleration of its metabolism. Later, the concentration of valproate will increase, while the metabolism of phenytoin will decelerate. Simultaneous use with phenobarbital increases the level of phenobarbital and decreases the level of valproate. Meropenem decreases the concentration of valproate in the blood, whereas erythromycin increases it	Склонность к кровотечениям, тромбоцитопения, панкреатит Increased risk of bleeding, thrombocytopenia, pancreatitis
70–80	95	70 % выводятся почками, 30 % — через кишечник 70 % is excreted by the kidneys and 30 % is excreted through the intestine	Индукторы цитохрома CYP3A4 снижают концентрацию карбамазепина в крови. Повышают его концентрацию в крови макролиды, азолы, фенобарбитал, верапамил, фенитоин, вальпроат Inducers of CYP3A4 reduce the concentration of carbamazepine in the blood. Macrolides, azoles, phenobarbital, verapamil, phenytoin, and valproate increases carbamazepine concentration in the blood	Крапивница, синдром Лайела, синдром Стивенса–Джонсона, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, повышение печеночных ферментов, брадикардия, гипонатриемия Urticaria, Lyell's syndrome, Stevens–Johnson syndrome, aplastic anemia, hemolytic anemia, leukocytosis, thrombocytopenia, increased levels of liver enzymes, bradycardia, hyponatremia
Практически не связывается Virtually no binding	81–95	20 % метаболизируются в печени 20 % is metabolized in the liver	При совместном приеме с карбамазепином и фенитоином метаболизм топирамата в печени увеличивается до 50 %. Взаимодействует с этинилэстрадиолом — ускоряет его метаболизм When given together with carbamazepine and phenytoin, the metabolism of topiramate in the liver increases up to 50 %. Accelerates metabolism of ethinylestradiol	Периферическая нейропатия, сложные парциальные приступы, блефароспазм, анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия, гипокалиемия, метаболический ацидоз, брадикардия, феномен Рейно, крапивница, синдром Стивенса–Джонсона, аллопеция, нефролитиаз Peripheral neuropathy, complex partial seizures, blepharospasm, anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, eosinophilia, hypokalemia, metabolic acidosis, bradycardia, Raynaud's syndrome, urticaria, Stevens–Johnson syndrome, alopecia, nephrolithiasis

Известно, что фармакокинетика вальпроевой кислоты у детей до 1 года носит непредсказуемый характер. С учетом нежелательных реакций, таких как гиперамониемия, гепатотоксичность, применение вальпроата ограничено, и он не является препаратом выбора для лечения неонатальных приступов.

Описан случай применения вальпроевой кислоты у 2 доношенных детей. Первый ребенок в возрасте 21 нед получал вальпроевую кислоту внутривенно в дозе 10 мг/кг. Концентрация в сыворотке через 45 мин после введения достигла 41 мкг/мл, концентрация через 3 ч составила 33 мкг/мл. Второй ребенок получал вальпроевую кислоту также внутривенно в дозе 25 мг/кг, и ее концентрация в плазме составила 100 и 78 мкг/мл через 45 мин и 3 ч после начала лечения соответственно [5].

Карбамазепин. Блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, вызывает ингибирование процесса возникновения разрядов нейронов, способствует стабилизации мембран нейронов, что приводит к снижению синаптического проведения импульсов. Препятствует повторному образованию натрийзависимых потенциалов действия в структуре деполяризованных нейронов. Уменьшает высвобождение глутамата. Нагрузочная доза — 10 мг/кг, поддерживающая доза — 5–7 мг/кг каждые 8 ч. Поддерживающая терапия начинается через 24 ч после введения нагрузочной дозы [33].

Топирамат. Механизм действия до конца не изучен. Блокирует натриевые каналы глутаматергических нейронов, предотвращая деполяризацию. Является агонистом ГАМКА-рецепторов [28, 39]. Выводится почками. Топирамат выпускается только в таблетированной форме. Новорожденным препарат вводят в виде приготовленной *ex tempore* суспензии (*per os* или через зонд). Нагрузочная доза — 5–10 мг/кг, поддерживающая доза — 1–5 мг/кг [11, 12].

Основные характеристики АЭП суммированы в таблице.

Значимые лекарственные взаимодействия. При назначении вальпроата в неонатологической практике неонатологам и педиатрам важно знать, что у этой категории пациентов часто в лечении применяются карбапенемы: меропенем, имипенем/циластатин, эртапенем, дорипенем. Эти препараты снижают концентрацию вальпроевой кислоты в крови и тем самым приводят к ухудшению контроля над судорогами. Карбапенемы уменьшают концентрацию вальпроата в плазме в течение 24 ч после введения примерно на 60 %. Эртапенем и меропенем оказывали большее влияние на концентрацию вальпроата в сыворотке, чем имипенем/циластатин. В случае совместного применения карбапенемов с вальпроатом необходимо увеличить дозу вальпроата либо перейти на другой АЭП. О механизме фармакологических взаимодействий между карбапенемами и вальпроевой кислотой данных недостаточно. Таким образом, следует избегать одновременного использования препа-

ратов этих классов, если это возможно [41]. Если избежать совместного назначения карбапенемов и вальпроата невозможно, следует контролировать концентрацию вальпроата в плазме [7, 16, 21].

Стоит помнить, что такие АЭП, как фенитоин и фенобарбитал, индуцируют активность нескольких ферментов печени, участвующих в метаболизме лекарств, что приводит к снижению концентрации в плазме и фармакологического эффекта препаратов, являющихся субстратами этих ферментов (например, тиагабин, вальпроат, ламотриджин и топирамат). Напротив, некоторые новые АЭП — габапентин, ламотриджин, леветирацетам, тиагабин, топирамат, вигабатрин и зонисамид — практически не вызывают изменения метаболизма других АЭП. Ингибирование фермента цитохрома Р450 при приеме вальпроата приводит к увеличению концентрации ламотриджина и фенобарбитала в плазме. Наименьшее потенциальное взаимодействие связано с габапентином и леветирацетамом [25]. Однако их применение ограничено в детском возрасте (для габапентина (в качестве дополнительного препарата) это возраст младше 3 лет при резистентной форме эпилепсии) [2].

Учет возрастных особенностей фармакокинетики необходим при выборе пути введения, дозы и режима введения лекарственных препаратов. Необходимо учитывать постконцептуальный возраст, массу тела, ориентироваться на достижение терапевтических концентраций АЭП в крови, индикаторы достижения клинического эффекта. Сложность подбора дозы усугубляется динамическим изменением массы тела ребенка. При естественном наборе массы тела необходимо производить ежедневный перерасчет доз лекарственных препаратов на килограмм массы тела, корректировать назначения. Особенности фармакокинетики имеют разную выраженность у различных возрастных групп.

Таким образом, вариабельность фармакокинетических параметров в различных возрастных группах требует персонализации подхода, что может быть достигнуто такими средствами, как терапевтический лекарственный мониторинг. В случае длительной фармакотерапии, в том числе антиэпилептической, терапевтический лекарственный мониторинг может помочь корректировать режим дозирования для поддержания концентрации препарата в крови с учетом возможных изменений индивидуальных фармакокинетических параметров с ростом пациента [3, 9]. Рациональное использование АЭП требует знания их фармакокинетики, на которую могут влиять физиологические и патологические факторы.

Заключение

В настоящее время антиэпилептическая терапия в неонатологии сопряжена с целым рядом серьезных

проблем, которые связаны как с правильным выбором АЭП, так и с оптимальным режимом их применения.

Основную трудность при применении АЭП у недоношенных детей представляют измененная фармакокинетика [37], обусловленная незрелостью многих органов и систем организма, и дефицит данных клинических исследований по эффективности и безопасности АЭП у недоношенных детей в связи с уязвимостью этой категории пациентов, требующей терапевтического лекарственного мониторинга и участия специалистов из разных областей (неврологи, неонатологи, реаниматологи).

По причине того, что фармакокинетика у недоношенных детей нередко носит непредсказуемый характер, мало изучены побочные эффекты АЭП, фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия АЭП с другими лекарственными средствами. Проблемой является и отсутствие четких клинических рекомендаций (зарубежные неврологи предпочитают применять в терапии резистентных судорог топирамат и вальпроовую кислоту, а неонатологи — лидокаин и бензодиазепины [6]) по лечению неонатальных приступов различного генеза у недоношенных детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. Под ред. А.А. Скоромца. М.: БИНОМ, 2013. 1036 с. [Aicardi J., Bax M., Gillberg C. Diseases of the nervous system in childhood. Transl. from Engl. by A.A. Skoromets. Moscow: BINOM, 2013. 1036 p. (In Russ.)].
2. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к препарату Габапентин. [State register of medicines. Gabapentin package insert. (In Russ.)].
3. Сергиенко В.И., Джелифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Издательство РАМН, 2003. [Sergienko V.I., Jelif R., Bondareva I.B. Applied pharmacokinetics: main provisions and clinical application. Moscow: Izdatelstvo RAMN, 2003. (In Russ.)].
4. Abend N.S., Gutierrez-Colina A.M., Monk H.M. et al. Levetiracetam for Treatment of Neonatal Seizures. *J Child Neurol* 2011;26(4):465–70. DOI: 10.1177/0883073810384263. PMID: 21233461.
5. Alfonso I., Alvarez L.A., Gilman J. et al. Intravenous valproate dosing in neonates. *J Child Neurol* 2000;15(12):827–9. DOI: 10.1177/088307380001501216. PMID:11198504
6. Bassan H., Bental Y., Shany E. et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. *Pediatr Neurol* 2008;38(6):415–21. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.03.003.
7. Berardi D., Clemente R., Finn B.C. et al. Not to forget interaction between meropenem and valproic acid. *Rev Med Chil* 2014;142(3):400–1. DOI: 10.4067/S0034-98872014000300019.
8. Büdi T., Tóth K., Nagy A. et al. Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children. *Epilepsia* 2015;56(6):849–55. DOI: 10.1111/epi.13011.
9. Cloyd J.C., Birnbaum A.K., Kreil R.L. Pharmacokinetics in infancy, childhood, and adolescence. The treatment of epilepsy: Principles and practice. Ed. by E. Wyllie. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 1997. Pp. 737–747.
10. Donovan M.D., Griffin B.T., Kharoshankaya L. et al. Pharmacotherapy for neonatal seizures: current knowledge and future perspectives. *Drugs* 2016;76(6):647–61. DOI: 10.1007/s40265-016-0554-7.
11. Filippi L., la Marca G., Fiorini P. et al. Topiramate concentrations in neonates treated with prolonged whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Epilepsia* 2009;50(11):2355–61. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02302.x.
12. Glass H.C., Poulin C., Shevell M.I. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011;44(6):439–42. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.006.
13. Glass H.C., Kan J., Bonifacio S.L. et al. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol* 2012;46(2):111–5. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.11.006.
14. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63. DOI: 10.1111/epi.12074.
15. Hellstrom-Westas L., Boylan G., Agren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr* 2015;104(2):123–9. DOI: 10.1111/apa.12812.
16. Hellwig T.R., Onisk M.L., Chapman B.A. Potential interaction between valproic acid and doripenem. *Curr Drug Saf* 2011;6(1):54–8.
17. Jae W.S., Yun S.J., Kyungsoo P. et al. Experience and pharmacokinetics of Levetiracetam in Korean neonates with neonatal seizures. *Korean J Pediatr* 2017;60(2):50–4. DOI: 10.3345/kjp.2017.60.2.50.
18. Khan O., Cipriani C., Wright C. et al. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol* 2013;49(5):340–3. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.008.
19. Kohelet D., Shochat R., Lusky A. et al. Risk Factors for neonatal seizures in very low birthweight infants. *J Child Neurol* 2004;19:123–8. DOI: 10.1177/08830738040190020701.
20. Merhar S.L., Schibler K.R., Sherwin C.M. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr* 2011;159(1):152–4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.057.
21. Miranda Herrero M.C., Alcaraz Romero A.J., Escudero Vilaplana V. et al. Pharmacological interaction between valproic acid and carbapenem: what about levels in pediatrics? *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(2):155–61. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.12.010.
22. Mruk A.L., Garlitz K.L., Leung N.R. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(2):76–89. DOI: 10.5863/1551-6776-20.2.76.
23. Pacifici G.M. Clinical pharmacology of phenobarbital in neonates: effects, metabolism and pharmacokinetics. *Curr Pediatr Rev* 2016;12(1):48–54.
24. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F. et al. 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* 2008;49(7):1239–76. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.

25. Patsalos P.N., Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2(6):347–56.
26. Panayiotopoulos C.P., Chrysostomos P., International League against Epilepsy. The epilepsies: seizures, syndromes and management: based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines. Bladon Medical Publishing, 2005.
27. Pina-Garza J.E., Nordli D.R.Jr., Rating D. et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009;50(5):1141–9. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01981.x.
28. Pressler R.M., Mangum B. Newly emerging therapies for neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18(4):216–23. DOI: 10.1016/j.siny.2013.04.005.
29. Ronen G.M., Penney S. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland, Canada: a five-year cohort study. *Neurology* 1995;38:518–9.
30. Saliba R.M., Annegers J.F., Mizrahi E.M. Incidence of clinical neonatal seizures. *Epilepsia* 1996;37:13.
31. Sandoval K.A. Infectious disease and pharmacology neonatology questions and controversies. Chapter 17. In: *Antiepileptic Drug Therapy in Neonates*. 2019. Pp. 207–226.
32. Scher M.S. Neonatal seizure classification: A fetal perspective concerning childhood epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;70:41–57. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2005.11.020.
33. Singh B., Singh P., al Hifzi I. et al. Treatment of neonatal seizures with carbamazepine. *J Child Neurol* 1996;11(5):378–82. DOI: 10.1177/088307389601100506.
34. Shoemaker M.T., Rotenberg J.S. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007;22(1):95–9. DOI: 10.1177/0883073807299973.
35. Steinberg A., Shalev R.S., Amir N. Valproic acid in neonatal status convulsivus. *Brain Dev* 1986;8(3):278–9.
36. Tebedge E.W. Moving on up? Phenobarbital vs. levetiracetam for first line treatment of neonatal seizures. The University of Texas at Austin College of Pharmacy, UT Health San Antonio, 2018. 18 p.
37. Tulloch J.K., Carr R.R., Ensom M.H. A systematic review of the pharmacokinetics of antiepileptic drugs in neonates with refractory seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17(1):31–44. DOI: 10.5863/1551-6776-17.1.31.
38. Van Rooij L.G., van den Broek M.P., Rademaker C.M. et al. Clinical management of seizures in newborns: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2013;15(1):9–18. DOI: 10.1007/s40272-012-0005-1.
39. Vesoulis Z.A., Mathur A.M. Advances in management of neonatal seizures. *Indian J Pediatr* 2014;81(6):592–8. DOI: 10.1007/s12098-014-1457-9.
40. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Guidelines on Neonatal Seizures*. Geneva: World Health Organization, 2011.
41. Wu C.C., Pai T.Y., Hsiao F.Y. et al. The effect of different carbapenem antibiotics (ertapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem) on serum valproic acid concentrations. *Ther Drug Monit* 2016;38(5):587–92. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000316.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Ивжиц / M.A. Ivzhits: <https://orcid.org/0000-0002-0331-4916>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.