

УДК 616-053.3-085.213

ОМЕЛЬЯНЕНКО А.А., ЕВТУШЕНКО С.К., МОРОЗОВА Т.М.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ГОЛУБЕВА И.Н., ПРОХОРОВА Л.М., ЧИШКО О.Н.

Донецкая областная детская клиническая больница

ТАНЦЮРА Л.Н.

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

БУНЧУК М.М., НОМЕРОВСКАЯ А.А., ВОРОНОВА А.В.

Крымское республиканское учреждение «Детская клиническая больница», г. Симферополь

ЯВОРСКАЯ О.А.

Тернопольская областная детская клиническая больница

ГРИНЕВИЧ Е.В.

Городская детская больница № 5, г. Донецк

МАЛИЙ В.Л.

Городская детская больница № 3, г. Мариуполь

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА (КЕППРЫ) У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР МИРОВОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ)

Резюме. В данном обзоре обобщен текущий опыт применения леветирацетама у новорожденных и детей раннего возраста. Отмечены особенности фармакокинетики препарата в этой возрастной категории, высокий уровень безопасности и достаточно высокая эффективность в различных группах больных. Сделан вывод о возможности более широкого применения леветирацетама у новорожденных и детей раннего возраста.

Распространенность эпилепсии наибольшая среди детей младше пяти лет. На первом году жизни этот показатель составляет 79–86 на 100 000 детей.

Несмотря на такую статистику, небольшое число антиконвульсантов имеют санкционированные показания для применения у детей раннего возраста. Пять новых антиконвульсантов — ламотриджин, окскарбазепин, габапентин, топирамат и леветирацетам (ЛВТ) — имеют доказанную эффективность в качестве дополнительной терапии при резистентных фокальных приступах у детей. Топирамат, ламотриджин, габапентин и леветирацетам можно принимать детям младше 4 лет, и только один препарат (леветирацетам) одобрен для лечения детей младше 2 лет. Такое разительное несоответствие между высокой частотой эпилепсии и малым числом одобренных препаратов объясняется трудностями проведения исследований

I–II фазы в этой возрастной группе. Именно поэтому для формирования рекомендаций для этой категории пациентов имеет большое значение ретроспективный анализ опыта применения препарата в клинической практике.

Одним из антиконвульсантов, который наиболее перспективен у детей раннего возраста с эпилепсией, является леветирацетам. Этот препарат (Кеппра, раствор для перорального применения) сегодня единственный, который имеет санкционированные показания для дополнительной терапии фокальных приступов у детей в возрасте от 1 месяца.

Леветирацетам имеет широкий спектр противоэпилептического действия, быстро и практически полностью всасывается после перорального применения и в основном выводится с мочой. Риск тяжелых или угрожающих жизни побочных эффектов относительно

низок. Наиболее частыми опубликованными нежелательными явлениями были сонливость и поведенческие нарушения. Кроме противосудорожной активности, леветирацетам продемонстрировал нейропротективные свойства, предотвращая дегенеративные изменения при гипоксически-ишемическом повреждении.

Исследования эффективности и переносимости леветирацетама в неонатальном периоде и раннем детском возрасте пока немногочисленны.

М. Shoemaker и J. Rotenberg (2007) опубликовали данные о применении ЛВТ у 3 детей в возрасте от 2 дней до 3 мес. с хорошим клиническим эффектом и отсутствием нежелательных явлений. Препарат вводился через назогастральный зонд болюсно в дозе 60 мг/кг. Поддерживающая доза — 30 мг/кг/сут [28].

А. Furwentsches et al. (2010) сообщают об опыте применения леветирацетама перорально у 6 новорожденных с неонатальными судорогами. У 5 из них судороги носили симптоматический характер, и у 1 ребенка очевидная причина приступов не выявлялась. Суточная доза леветирацетама варьировала от 10 до 50 мг/кг. У всех 6 пациентов приступы прекратились в сроки от приема первой дозы до 6 дней. У 5 пациентов продолжался период ремиссии к 3-му месяцу приема препарата, у 1 ребенка с врожденной аномалией мозга развилась фармакорезистентная эпилепсия. Ни в одном из случаев не было серьезных нежелательных явлений, и только у 1 ребенка отмечен легкий седативный эффект [7].

Безопасность применения ЛВТ в неонатальном периоде подтверждается и в сообщении S. Mehta и соавторов (2011), которые исследовали его фармакокинетику у 18 новорожденных с приступами. Дозы ЛВТ варьировали от 14,4 до 39,9 мг/кг. Были выявлены более высокий клиренс, больший объем распределения и более короткий период полувыведения в сравнении со старшими детьми и взрослыми. В течение 24 часов после введения не были выявлены изменения показателей витальных функций и лабораторных данных. Только у нескольких детей отмечалась сонливость в течение суток после введения [17]. Кроме того, есть данные, что клиренс ЛВТ у детей раннего возраста значительно выше, чем у взрослых, и потому дозы 100 мг/кг/сут и выше могут хорошо переноситься [18]. Клиренс ЛВТ увеличивается почти в 2 раза в течение 1-й недели жизни, что было показано С. Share (2012) в исследовании фармакокинетики ЛВТ у 18 доношенных новорожденных, которые получали ЛВТ в дозе 20–40 мг/кг болюсно, а далее поддерживалась доза 5–10 мг/кг/сут. При проведении этого исследования побочные эффекты не зарегистрированы [26]. Аналогичные данные были получены и Т. Glauser et al. (2007), которые изучали фармакокинетику ЛВТ у 13 детей младше 4 лет (возраст от 2 до 44 мес.) после перорального приема препарата в дозе 20 мг/кг [8]. Зависимость клиренса ЛВТ от возраста изучалась также М. Dahlin (2010). Было показано, что клиренс ЛВТ в 1,7 раза больше у детей младше 4 лет, чем у

детей старше 12 лет. Кроме того, в этом же исследовании установлено, что ЛВТ не влияет на клиренс ламотриджина, вальпроатов, топирамата и клоназепама [5]. Такая особенность фармакокинетики ЛВТ у новорожденных и детей раннего возраста может потребовать большей кратности приема препарата в течение суток.

О. Khan (2011) сообщает об опыте применения внутривенных инфузий ЛВТ в дозе 10–50 мг/кг у 22 новорожденных с приступами. В 19 случаях (86 %) купирование приступов произошло в первый же час после введения. К концу 3-х суток судороги прекратились у всех пациентов. Серьезных побочных эффектов не было. 19 детей продолжили прием ЛВТ перорально. Авторы заключают, что леветирацетам может использоваться в неонатальном периоде как для монотерапии, так и для дополнительной терапии приступов [12].

Г. Ramantani с соавторами (2011) опубликовали данные о применении ЛВТ у 38 новорожденных с электрографически верифицированными приступами и исключением метаболических причин для них. Пациенты получали первую дозу ЛВТ 10 мг/кг в/в с увеличением до 30 мг/кг к 3-му дню и последующим увеличением дозы до 45–60 мг/кг к концу недели. Если состояние ребенка позволяло, то он переводился на пероральный прием препарата. При этом переход с внутривенного введения на пероральный прием не отражался на концентрации препарата в крови. Эффективность леветирацетама оказалась значительной: к концу первой недели терапии без приступов были 30 детей, а концу четвертой недели — 27 детей. Серьезные нежелательные явления не возникали [25].

Н. Abend (2011) сообщает о применении ЛВТ при электрографически подтвержденных эпилептических приступах у 23 новорожденных. Инициальная доза была представлена болюсным введением препарата 10–20 мг/кг. Как нагрузочная, так и поддерживающие дозы вводились внутривенно в виде раствора концентрацией 20 мг/мл в течение 15 минут. Начальная доза составила в среднем 16 ± 6 мг/кг при размахе от 5 до 22 мг/кг. Максимальная достигнутая доза в среднем составила 45 ± 19 мг/кг/сут при размахе от 10 до 80 мг/кг/сут. Кардиопульмонарный мониторинг не выявил никаких значимых нежелательных явлений, ни в одном случае не было непереносимых побочных явлений. Такая терапия к концу первых суток сопровождалась снижением частоты приступов более чем на 50 % у 8 пациентов (35 %), причем у 7 из них приступы прекратились полностью. Еще у 4 детей (17 %) эффект развился в течение 24–72 часов после начала лечения и приступы исчезли у 2 из этих детей. Таким образом, через 72 часа от начала терапии леветирацетамом доля респондеров составила 52 %. К моменту выписки 17 из 21 выжившего пациента продолжали получать леветирацетам [1]. В этой работе авторы отметили удобство применения ЛВТ в неонатальной практике, так как не требуется значительных объемов

инфузии для введения препарата. Болюсное введение леветирацетама может быть безопасным даже в концентрации до 50 мг/мл [30].

О возможности быстрого и безопасного титрования дозы ЛВТ и, в случае необходимости, значительного ее повышения сообщают многие авторы [21, 28, 29].

Исходя из опубликованных сегодня данных, леветирацетам в дозе 10–50 мг/кг/сут может применяться как для монотерапии, так и в качестве дополнительного антиконвульсанта у новорожденных с эпилептическими приступами [6].

Имеющиеся сегодня данные о применении ЛВТ у детей раннего возраста (младше 4 лет) также получены по большей части в неконтролируемых проспективных и ретроспективных исследованиях.

В многоцентровом проспективном исследовании эффективности ЛВТ, результаты которого опубликованы S. Grosso et al. (2005), принимали участие 110 детей с рефрактерными эпилепсиями, 21 из них был младше 4 лет. К 7-му месяцу исследования у 39 % детей частота приступов снизилась более чем на 50 %. Переносимость терапии была хорошей, особенно у маленьких детей. Основными побочными эффектами были сонливость и раздражительность, которые встречались у 14 % пациентов, однако выраженность этих симптомов была незначительной [9].

М. Perry и М. Venatar (2007) провели анализ 122 случаев применения ЛВТ у детей в возрасте менее 4 лет. По их данным, ремиссия была достигнута у 70 детей (57 %). Длительность ремиссии не зависела от пола, возраста пациента и типа эпилептических приступов. Единственным значимым предиктором длительности ремиссии была доза ЛВТ, при приеме которой достигнута ремиссия. При дозе менее 30 мг/кг/сут средняя длительность ремиссии составила 12,8 мес., а при дозе более 30 мг/кг/сут — 3 мес. Побочные эффекты возникли у 34 % пациентов и в основном были представлены нарушениями поведения [22].

Р. Krief (2008) опубликовала результаты ретроспективного одноцентрового исследования эффективности ЛВТ у детей младше 2 лет, в котором приняли участие 28 пациентов в возрасте от 2 недель до 22 месяцев. Средняя доза ЛВТ была 39 мг/кг/сут при средней длительности терапии 6,3 месяца. Значимое снижение частоты приступов было отмечено у 40 % пациентов, в 14 % случаев был достигнут полный контроль над приступами. Терапия ЛВТ хорошо переносилась, нежелательные явления в виде нарушений поведения возникли только у 2 больных [13].

S. Li и соавторы (2010) приводят результаты дополнительной терапии ЛВТ резистентных форм эпилепсий у 24 детей в возрасте младше 4 лет. Длительность лечения в этом исследовании составила 40 недель, средняя суточная доза ЛВТ — 38,85 мг/кг. ЛВТ оказался эффективным у 58,3 % пациентов, достигнута полная ремиссия у 20,8 % детей. Побочные

эффекты были зарегистрированы у 37,5 % больных, но в большинстве случаев они были переносимыми и уменьшались с течением времени. Только у 2 детей ЛВТ был отменен ввиду непереносимости [16].

Более многочисленную серию наблюдений представили Y. Hu с соавторами (2010). Под их наблюдением находились 112 детей в возрасте до 4 лет, которые страдали фармакорезистентными эпилепсиями. Эти больные получали дополнительное лечение ЛВТ в дозе 20–40 мг/кг/сут на протяжении не менее 6 месяцев (средний период наблюдения — 13 мес.). В результате такой терапии у 43 (38,4 %) детей частота приступов снизилась на 50 % и более, а у 14 (12,5 %) детей они прекратились. Побочные эффекты, зарегистрированные в этом исследовании, у большинства детей были легкими, выраженность их уменьшалась со временем при коррекции дозы, только в 3 случаях ЛВТ пришлось отменить из-за непереносимости [11].

Данные высокого класса доказательности об эффективности и переносимости дополнительной терапии леветирацетамом у детей с локализационно-обусловленными приступами в возрасте от 1 мес. до 4 лет представлены J. Piña-Garza et al. (2009, 2010). В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 116 пациентов была продемонстрирована эффективность и безопасность ЛВТ в дозе 40–50 мг/кг/сут в 2 приема. Доля респондеров в группе ЛВТ составила 43,1 % при снижении частоты приступов в среднем на 43,6 % против 19,6 и 7,1 % в группе плацебо соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами были сонливость (13,3 % — в группе ЛВТ; 1,8 % — в группе плацебо) и раздражительность (11,7 % — группа ЛВТ; 0 % — плацебо) [23].

В открытой фазе этого исследования принимали участие 152 ребенка, средний возраст пациентов — $23,5 \pm 12,4$ мес. Пациенты в течение 48 недель получали ЛВТ в дозе от 20 до 80 мг/кг/сут, средняя поддерживающая доза составила $56,1 \pm 16,2$ мг/кг/сут. Доля респондеров в целом составила 53,8 % и не зависела от возраста. В среднем частота приступов снизилась на 56 %. Хотя бы одно нежелательное явление было зарегистрировано у 94,1 % пациентов, но большая часть из них не была связана с приемом ЛВТ: лихорадка (39,5 %) и инфекции верхних дыхательных путей (27,6 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями, вовлекающими нервную систему, были раздражительность (12,5 %) и сонливость (10,5 %). В большинстве случаев (77 %) побочные эффекты были легкими или умеренно выраженными [24].

Большой коллектив авторов (Chhun S. et al., 2011) представил данные значительного проспективного открытого исследования эффективности и безопасности ЛВТ в качестве дополнительной терапии при педиатрических эпилептических синдромах. В исследование были включены 102 ребенка в возрасте

от 6 мес. до 15 лет с фармакорезистентными формами эпилепсий, включая синдромы Драве, Дуузе, Веста, Леннокса — Гасто. Доля респондеров составила 36 и 32 % на 3-м и 6-м месяцах терапии соответственно. Частота приступов у респондеров снижалась на 66–79 %. Наилучший эффект был отмечен у детей с феноменом электрического эпилептического статуса сна: доля респондеров составила 66,6 %, причем у половины из них была достигнута полная ремиссия. Важным позитивным фактом было отсутствие аггравации приступов даже у пациентов с миоклонически-астатической эпилепсией и синдромом Леннокса — Гасто [3].

Об эффективности ЛВТ и о возможности использования его в качестве инициальной терапии при синдроме Веста также сообщали К. Lawlor, A. Devlin (2005) и Н. Gümüç с соавторами (2007) [10, 14].

Кроме того, имеют место данные об эффективности ЛВТ при эпилепсии, обусловленной туберозным склерозом (Collins J., 2006). По данным ретроспективного анализа 20 случаев туберозного склероза у детей в возрасте от 2 до 18 лет, дополнительная терапия ЛВТ была эффективна у 40 % больных. ЛВТ хорошо переносилась, и нежелательные явления чаще всего выражались в нарушениях поведения. При этом побочные эффекты в основном возникали у лиц с низкой противосудорожной эффективностью [4].

В ретроспективном исследовании дополнительной терапии ЛВТ при резистентных формах эпилепсий, представленном С. Айвазяном (2011), также участвовали дети младше 4 лет. Были проанализированы данные 192 пациентов в возрасте от 6 мес. до 19 лет. Доля респондеров составила 60,2 %. Ремиссия более 6 мес. наблюдалась у 20,3 %. Побочные эффекты леветирацетама, не угрожающие жизни, отмечались у 6,2 % пациентов, а показатель «удержания» на препарате составил 75,5 %. У 5,7 % больных при приеме леветирацетама отмечена аггравация приступов, не зависящая от формы эпилепсии, типа приступов, дозы препарата или антиконвульсантов в комбинации [32].

Достаточно высокую эффективность и хорошую переносимость дополнительной терапии ЛВТ при фармакорезистентных формах эпилепсии у детей раннего возраста подтверждают М. Doumbia-Ouattara и соавторы (2012). По их данным, из 42 детей с резистентными эпилепсиями при включении в терапию ЛВТ у 10 пациентов (23,8 %) приступы прекратились совсем, у 16 человек (38,1 %) их частота снизилась более чем на 50 %. Авторы особенно отмечают хорошую переносимость ЛВТ у маленьких детей [2].

Сходные данные по эффективности с акцентом на хорошей переносимости ЛВТ в качестве дополнительной терапии при фармакорезистентных эпилепсиях именно у маленьких детей представили Y. Lee и коллеги (2010). В их исследовании с участием 130 детей с устойчивыми формами эпилепсии терапия ЛВТ в средней дозе 47 мг/кг/сут прекратила приступы у 28 (22 %) пациентов и снизила их частоту более чем вдвое еще у 62 (48 %) пациентов. Наиболее частым

побочным эффектом была раздражительность, которая отмечалась у 5 % пациентов. Серьезные нежелательные явления не возникали [15].

Мы обобщили опыт применения перорального раствора леветирацетама (Кеппра) у 42 детей в возрасте от 3 дней до 2 лет. Среди этих детей было 19 новорожденных с фокальными приступами вследствие гипоксически-ишемического поражения мозга (10 чел.), врожденной аномалии головного мозга (3 чел.), внутриутробной инфекции (3 чел.) и у 3 детей выявить причины судорог не удалось. У всех этих детей Кеппра применялась в монотерапии в дозе 30 мг/кг в сутки в 3 приема. Прекращение приступов было зарегистрировано у 5 больных с гипоксическим поражением и у 1 ребенка с неустановленной этиологией приступов. В остальных случаях имело место снижение частоты приступов более чем на 50 % и уменьшение тяжести икctalных проявлений. Из 23 детей в возрасте от 3 мес. до 2 лет у 15 были симптоматические фокальные приступы, у 5 детей — инфантильные спазмы, у 3 детей — миоклоническая эпилепсия. В 14 из этих случаев Кеппра применялась как дополнительный антиконвульсант в сочетании с вальпроатом натрия и в 9 случаях — как монотерапия. У всех детей стартовая доза составляла 10 мг/кг в сутки, а конечная суточная доза препарата — 30 мг/кг, темп увеличения дозы — 10 мг/кг/сут каждые 3–4 дня. Полное прекращение приступов было достигнуто у 6 детей с фокальными приступами, у 2 детей с инфантильными спазмами и у 1 девочки с миоклонической эпилепсией. У 13 детей имело место снижение частоты приступов на 25–75 %, у одного ребенка с симптоматической фокальной эпилепсией эффекта не было. Во всех случаях эффект развился в первые дни приема препарата. Ни в одном из случаев побочные эффекты не возникли. К сожалению, мы не можем пока предоставить более развернутый анализ эффективности и безопасности перорального раствора леветирацетама, так как известный катамнез этих больных не превышает 4 месяцев. Все пациенты с достаточной эффективностью продолжают прием этого препарата.

Таким образом, учитывая достаточно высокую эффективность, широкий спектр действия, низкий потенциал аггравации, благоприятный профиль безопасности, отсутствие фармакокинетических взаимодействий, возможность быстрого титрования дозы и наличие растворимых форм (как для перорального, так и для парентерального применения), можно сделать вывод, что Кеппра может быть препаратом первой линии для лечения эпилептических приступов у новорожденных и детей раннего возраста.

В связи с увеличением числа детей, рожденных до срока, с малым весом, с церебральными мальформациями, следует ожидать роста злокачественных форм эпилепсий. Учитывая это, с возможностями леветирацетама должны быть ознакомлены как детские неврологи, которые консультируют детей в родильных домах и неонатологических отделениях, так и неонатологи.

Список литературы

1. Abend N., Gutierrez-Colina A., Monk H., Dlugos D., Clancy R. Levetiracetam for Treatment of Neonatal Seizures // *J. Child Neurol.* — 2011. — V. 26(4). — P. 465-470.
2. Berquin P. et al. Experience with levetiracetam in the treatment of childhood refractory epilepsy // *Arch. Pediatr.* — 2012. — V. 19(1). — P. 3-8.
3. Chhun S., Troude P., Villeneuve N., Soufflet C., Napuri S., Motte J., Pouplard F., Alberti C., Helfen S., Pons G., Dulac O., Chiron C. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: continuous spikes and waves during sleep is definitely a target // *Seizure.* — 2011. — V. 20(4). — P. 320-325.
4. Collins J., Tudor C., Leonard J., Chuck G., Franz D. Levetiracetam as adjunctive antiepileptic therapy for patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective open-label trial // *J. Child Neurol.* — 2006. — V. 21(1). — P. 53-57.
5. Dahlin M., Wide K., Ohman I. Age and comedication influence levetiracetam pharmacokinetics in children // *Pediatr. Neurol.* — 2010. — V. 43(4). — P. 231-235.
6. Donald M., Olson D. Neonatal Seizures // *Neoreviews.* — 2012. — V. 13. — P. 213-223.
7. Fürwentsches A., Bussmann C., Ramantani G. et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: A pilot study // *Seizure.* — 2010. — V. 19. — P. 185-189.
8. Glauser T., Mitchell W., Weinstock A., Bebin M., Chen D., Coupez R., Stockis A., Lu Z. Pharmacokinetics of levetiracetam in infants and young children with epilepsy // *Epilepsia.* — 2007. — V. 48(6). — P. 1117-1122.
9. Grosso S., Franzoni E., Coppola G., Iannetti P., Verrotti A., Cordelli D., Marchiani V., Pascotto A., Spalice A., Acampora B., Morgese G., Balestri P. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy // *Seizure.* — 2005. — V. 14(4). — P. 248-53.
10. Gümüş H., Kumandaş S., Per H. Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome // *Pediatr. Neurol.* — 2007. — V. 37(5). — P. 350-353.
11. Hu Y., Liao J., Chen L., Huang T., Li B. Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam in children younger than 4 years with refractory epilepsy // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* — 2010. — V. 12(4). — P. 256-258.
12. Khan O., Chang E., Cipriani C., Wright C., Crisp E., Kirmani B. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates // *Pediatr. Neurol.* — 2011. — V. 44(4). — P. 265-269.
13. Krief P., Kan L., Maytal J. Efficacy of Levetiracetam in Children With Epilepsy Younger Than 2 Years of Age // *J. Child Neurol.* — 2008. — V. 23. — P. 582-584.
14. Lawlor K., Devlin A. Levetiracetam in the treatment of infantile spasms // *European Journal of Paediatric Neurology.* — 2005. — V. 9. — P. 19-22.
15. Lee Y., Kang H., Kim H., Lee J. Efficacy and safety of adjunctive levetiracetam therapy in pediatric intractable epilepsy // *Pediatr. Neurol.* — 2010. — V. 42(2). — P. 86-92.
16. Li S., Cao J., Xiao N., Cai F. Efficacy and safety of levetiracetam as an add-on therapy in children aged less than 4 years with refractory epilepsy // *J. Child Neurol.* — 2010. — V. 25(5). — P. 609-613.
17. Merhar S., Schibler K., Sherwin C., Meinzen-Derr J., Shi J., Balmakund T., Vinks A. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures // *J. Pediatr.* — 2011. — V. 159(1). — P. 152-154.
18. Mikati M., El Banna D., Sinno D., Mroueh S. Response of infantile spasms to levetiracetam // *Neurology.* — 2008. — V. 70. — P. 574-575.
19. Nikanorova M., Sabers A., Genton P. Long-Term Evolution of Epileptic Encephalopathies. — John Libbey Eurotext, 2009. — 96 p.
20. Obeid M., Pong A. Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2010. — V. 91(1). — P. 101-105.
21. Patsalos P., Bourgeois B. *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs.* — Cambridge University Press, 2010. — P. 124-134.
22. Perry M., Benatar M. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children younger than 4 years: a retrospective review // *Epilepsia.* — 2007. — V. 48(6). — P. 1123-1127.
23. Piña-Garza J., Nordli D., Rating D., Yang H., Schiemann-Delgado J., Duncan B. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures // *Epilepsia.* — 2009. — V. 50(5). — P. 1141-1149.
24. Piña-Garza J., Schiemann-Delgado J., Yang H., Duncan B., Hadac J., Hunter S. Adjunctive levetiracetam in patients aged 1 month to < 4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks // *Clin. Ther.* — 2010. — V. 32(11). — P. 1935-1950.
25. Ramantani G., Ikonomidou C., Walter B., Rating D., Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2011. — V. 15(1). — P. 1-7.
26. Sharpe C., Capparelli E., Mower A., Farrell M., Soldin S., Haas R. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life // *Pediatric Research.* — 2012. — V. 72. — P. 43-49.
27. Shoemaker M., Rotenberg J. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures // *J. Child Neurol.* — 2007. — V. 22(1). — P. 5-98.
28. *The Treatment of Epilepsy* / Ed. by S. Shorvon, E. Perucca, J. Engel. — Blackwell Publishing Ltd., 2009. — P. 559-574.
29. Vaisleib I., Neft R. Rapid dosage titration of levetiracetam in children // *J. Child Neurol.* — 2008. — V. 23(5). — P. 582-584.
30. Wheless J., Clarke D., Hovinga C. et al. Rapid infusion of a loading dose of intravenous levetiracetam with minimal dilution: a safety study // *J. Child Neurol.* — 2009. — V. 24. — P. 946-951.
31. Yamatogi Y., Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases // *Brain Dev.* — 2002. — V. 24(1). — P. 13-23.
32. Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Ретроспективное исследование эффективности и безопасности леветиретама в дополнительном лечении резистентной эпилепсии у детей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2011. — № 10. — С. 33-38.
33. Алиханов А.А. Визуализация эпилептогенных поражений мозга у детей. — М.: Вудар-М, 2009. — 270 с.
34. Белоусова Е.Д. Кенпра в рациональной политерапии эпилепсии у детей // *Русский медицинский журнал.* — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 3-5.
35. Евтушенко С.К., Омеляненко А.А., Евтушенко О.С., Морозова Т.М., Голубева И.Н. Решенные и нерешенные вопро-

сы диагностики различных семейных форм эпилептических синдромов у детей // Украинський вісник психоневрології. — 2001. — Т. 9, вип. 3(28). — С. 18-20.

36. Ермоленко Н.А., Ермаков А.Ю., Бучнева И.А. Эпилепсии, ассоциированные с доброкачественными эпилептиформными

разрядами у детей // Эпилепсия. — 2010. — № 2. — С. 8-11.

37. Эпилептология детского возраста / Под ред. А.С. Петрухина. — М.: Медицина, 2000. — 622 с.

Получено 12.09.12 □

Омельяненко А.А., Євтушенко С.К., Морозова Т.М.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Голубева І.М., Прохорова Л.М., Чижко О.Н.

Донецька обласна дитяча клінічна лікарня

Танцюра Л.М.

ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН

України», м. Харків

Бунчук М.М., Номеровська А.А., Воронова А.В.

Кримська республіканська установа «Дитяча клінічна

лікарня», м. Сімферополь

Яворська О.Л.

Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня

Гріневич Є.В.

Міська дитяча лікарня № 5, м. Донецьк

Малій В.Л.

Міська дитяча лікарня № 3, м. Маріуполь

**ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМУ (КЕППРИ)
В НОВОНАРОДЖЕНИХ І ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ:
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ
(ОГЛЯД СВІТОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНИЙ ДОСВІД)**

Резюме. У даному огляді узагальнений поточний досвід застосування леветирацетаму в новонароджених і дітей раннього віку. Зазначені особливості фармакокінетики препарату в цій віковій категорії, високий рівень безпеки та достатньо висока ефективність в різних групах хворих. Зроблено висновок про можливість більш широкого застосування леветирацетаму в новонароджених і дітей раннього віку.

Omelyanenko A.A., Yevtushenko S.K., Morozova T.M.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky

Golubeva I.N., Prokhorova L.M., Chishko O.N.

Donetsk Regional Children's Clinical Hospital

Tantsyura L.N.

State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and

Narcology of National Academy of Medical Sciences of

Ukraine», Kharkiv

Bunchuk M.M., Nomerovskaya A.A., Voronova A.V.

Crimean Republican Institution «Children's Clinical Hospital»,

Simferopol

Yavorskaya O.L.

Ternopil Regional Children's Clinical Hospital

Grinevich Ye.V.

Municipal Children's Hospital № 5, Donetsk

Mally V.L.

Municipal Children's Hospital № 3, Mariupol

**USE OF LEVETIRACETAM (KEPPRA) IN NEWBORNS
AND YOUNG CHILDREN: CURRENT STATUS
OF THE PROBLEM
(WORLD LITERATURE REVIEW AND OWN EXPERIENCE)**

Summary. The current experience of levetiracetam use in newborns and young children age is generalized in this review. Features of drug pharmacokinetics in this age category, high level of safety and rather high efficiency in various groups of patients are noted. The conclusion on possibility of wider levetiracetam use in newborns and young children is drawn.