

Особенности терапевтического лекарственного мониторинга леветирацетама у новорожденных

И.Б. Бондарева¹, М.А. Ивжиц^{1,2}, С.К. Зырянов^{1,2}, М.С. Ченкуров¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Неонатальные судороги у доношенных и недоношенных новорожденных (НР) являются часто встречающимся неврологическим синдромом. Одним из новых и широко назначаемых противоэpileптических препаратов 2–3-й линии для терапии судорог у НР является леветирацетам (LEV). Рутинное применение терапевтического лекарственного мониторинга LEV не было рекомендовано, поскольку препарат имеет практически идеальный фармакокинетический профиль: линейная фармакокинетика, предсказуемое соотношение доза–концентрация, высокий терапевтический индекс, благоприятный профиль безопасности, маловероятное клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие с другими препаратами.

У НР практически все основные процессы, определяющие фармакокинетику препарата, могут находиться под влиянием еще незаконченного процесса созревания. Фармакокинетика LEV у НР зависит от возраста (гестационного, постнатального), но внутри возрастных диапазонов наблюдается значительная межиндивидуальная вариабельность. Все это свидетельствует о необходимости терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации терапии LEV в этой специфической популяции пациентов.

При популяционном моделировании с использованием данных терапевтического лекарственного мониторинга и нелинейных моделей смешанных эффектов были выявлены ковариаты, значимо влияющие на клиренс и объем распределения LEV у НР, — клиренс креатинина и масса тела. Использование таких регрессионных соотношений может помочь в корректировке доз LEV без измерения концентраций у пациента. Однако значительная доля межиндивидуальной вариабельности, которую не удается объяснить с помощью регрессионной модели, свидетельствует в пользу терапевтического лекарственного мониторинга и Байесовского адаптивного подхода для персонализации режимов дозирования LEV у НР.

Ключевые слова: терапевтический лекарственный мониторинг, леветирацетам, новорожденные, фармакокинетика.

Адрес для корреспонденции: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ФГАОУ ВО «РУДН». E-mail: i_bondareva@yahoo.com. Бондарева И.Б.

Для цитирования: Бондарева И.Б., Ивжиц М.А., Зырянов С.К., Ченкуров М.С. Особенности терапевтического лекарственного мониторинга леветирацетама у новорожденных. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(4): 65–76.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.9

Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in newborns

Irina B. Bondareva¹, Marina A. Ivzhits^{1,2}, Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Mikhail S. Chenkurov¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Neonatal seizures in full-term and preterm infants represent a common neurological syndrome. Levetiracetam (LEV) is one of the new and widely prescribed second- or third-line antiepileptic drug for the treatment of seizures. Routine therapeutic drug monitoring of LEV was not recommended due to its almost ideal pharmacokinetic profile: linear pharmacokinetics, predictable dose–concentration relationship, wide therapeutic index, favourable safety profile, and unlikely clinically significant drug–drug pharmacokinetic interactions.

In newborns, drug pharmacokinetics may be under the influence of maturation process. LEV pharmacokinetics in newborns appears to be age (gestational, postnatal) dependent and highly variable within the age ranges. These aspects make therapeutic drug monitoring a useful procedure for therapy optimization in this specific patient population.

In population modeling based on therapeutic drug monitoring and nonlinear mixed effects models, covariates were found that should significantly affect the LEV clearance and volume of distribution in newborns — creatinine clearance and total body weight. Using of these regression equations can help to adjust the LEV doses without the patient's measured concentration data. But the significant magnitudes of the interindividual variability remaining in these final regression models justify the need for therapeutic drug monitoring and Bayesian adaptive control for personalization of LEV dosage regimens in neonates.

Keywords: therapeutic drug monitoring, levetiracetam, newborns, pharmacokinetics.

For correspondence: 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6. Peoples' Friendship University of Russia.
E-mail: i_bondareva@yahoo.com. Bondareva I.B.

For citation: Bondareva I.B., Ivzhits M.A., Zyryanov S.K., Chenkurov M.S. [Features of therapeutic drug monitoring of levetiracetam in newborns]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(4): 65–76. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.4.9

Введение

Неонатальные судороги у новорожденных (НР) вследствие повреждения центральной нервной системы (ЦНС) являются одними из часто встречающихся синдромов. Этиология возникновения неонатальных судорог разнообразна: родовые травмы, гипоксическо-ишемическое повреждение головного мозга, внутримозговое кровоизлияние, гидроцефалии, инфекционные процессы, метаболические нарушения.

Частота встречаемости судорог у НР колеблется от 1 до 3,5 случая на 1000 доношенных НР и от 58 до 132 случаев на 1000 недоношенных НР [1]. Выделяют следующие группы недоношенных НР:

- дети с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) при рождении;
- дети с очень низкой массой тела (1000–1499 г) при рождении;
- дети с низкой массой тела (1500–1999 г) при рождении.

В ряде исследований показано, что у недоношенных НР при гипоксическо-ишемической энцефалопатии I–II степени неонатальные судороги носят неэпилептический характер. К постконцептуальному возрасту 38 нед зрелую биоэлектрическую активность головного мозга имеют 80% детей с экстремально низкой массой тела, 85,71% детей с очень низкой массой тела и 90,69% детей с низкой массой тела при рождении. Метод суточного мониторинга — амплитудно-интегрированная электроэнцефалография (ЭЭГ) широко используется в клинической практике для исключения эпилептической природы неонатальных судорог и оценки степени зрелости головного мозга НР [2].

В неонатологических центрах преимущественно используется классификация J. Volpe [3], описывающая феномены, характерные для детей раннего возраста:

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

- эпилептические спазмы — кратковременные (<10 с) диффузные тонические напряжения конечностей [4].

Следует иметь в виду, что у НР относительно редко встречается один вид эпилептических приступов, чаще отмечают комбинации пароксизмов [5].

Терапия судорог сводится к коррекции метаболических, системных расстройств и контролю конвульсивной активности мозга, в том числе противоэпилептическими препаратами [6].

Наиболее распространенными противосудорожными препаратами для лечения судорог у недоношенных НР остаются фенobarбитал, фенитоин и бензодиазепины. Терапия фенobarбиталом как препаратом 1-й линии не всегда эффективна, и при отсутствии внешних признаков патологическая эпилептичность сохраняется и выявляется при ЭЭГ-мониторинге [7]. Наиболее частым побочным эффектом фенobarбитала является угнетение ЦНС и дыхательного центра. Более того, в многочисленных исследованиях на животных доказано, что фенobarбитал вызывает апоптоз нейрональных клеток у грызунов, и неизвестно, оказывает ли этот препарат токсическое влияние в терапевтических дозах на ЦНС НР [2].

Один из новых и широко назначаемых препаратов — леветирацетам (LEV) [8]. По химической структуре это S-энантиомер этильного аналога пирарцетама, который был синтезирован в 1974 г. в качестве нового ноотропного препарата 2-й линии. Точный механизм LEV не известен, но предполагается, что он действует на гликопротеин SV2a [9]. SV2a — трансмембранный гликопротеин, локализованный на постсинаптической мембране нейронов, и это сайт связывания LEV (искусственное моделирование отсутствия данного гликопротеина приводило к неэффективности LEV). Взаимодействие LEV с данным белковым комплексом приводит к снижению выделения глутамата (основной возбуждающий нейротрансмиттер) пресинаптическими нейронами [10].

LEV не вызывает апоптоз клеток мозга и ЦНС у недоношенных НР, в отличие от фенитоина и фенobarбитала.

Хотя LEV широко применяется в неврологической практике, крупных рандомизированных исследований для высокого класса доказательности эффективности и безопасности, особенно у НР первого месяца жизни, недостаточно, поэтому в терапии неонатального судорожного синдрома его применяют как препарат 2–3-й линии.

Детальный обзор эффективности и безопасности LEV при лечении эпилепсии приведен в работе [11]. Опыт применения LEV у НР представлен, например, в работах [12–17]. Авторы отмечают широкий спектр действия, высокую эффективность, благоприятный профиль безопасности при применении LEV у НР. Однако работы по применению

LEV в неонатальном периоде малочисленны как по числу таких исследований, так и по числу включенных в них пациентов. Кроме того, эти исследования — не сравнительные, и оценки показателей эффективности различаются у разных авторов.

Фармакокинетические свойства леветирацетама

Фармакокинетические (ФК) исследования LEV, проводимые с включением здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией разных возрастных групп (взрослые, дети, пожилые пациенты), показали, что LEV обладает практически идеальными характеристиками. После перорального приема LEV быстро (время достижения пиковой концентрации $T_{max}=1-2$ ч) и практически полностью всасывается (биодоступность более 95%) [18]. LEV выводится в основном почками (приблизительно 66% дозы элиминирует в неизменном виде и 27% в виде неактивных метаболитов) в процессе клубочковой фильтрации с незначительной последующей канальцевой реабсорбцией; выведение препарата коррелирует с клиренсом креатинина [19]. Основной путь метаболизма LEV — гидролиз в крови и различных тканях в метаболит LO57 (приблизительно 24% дозы) и другие неактивные метаболиты [20].

Период полувыведения был оценен как 6–8 ч у здоровых добровольцев, 16–18 ч у НР при рождении, 5–7 ч у детей в возрасте 6–12 лет [21–23]. Общий клиренс у детей младше 6 мес был оценен как 1,23 мл/мин/кг, у детей старше 6 мес — 1,57 мл/мин/кг, и у взрослых — порядка 1 мл/мин/кг. Почечный клиренс у детей — 0,8 мл/мин/кг, у взрослых — 0,6 мл/мин/кг, у пожилых пациентов — 0,5 мл/мин/кг [19, 24]. Кажущийся криренс в среднем на 30–40% выше у детей, чем у взрослых [25]. У пациентов с почечной недостаточностью можно ожидать увеличение времени полувыведения приблизительно до 25 ч [26].

Препарат незначительно связывается с белками плазмы крови (менее 10%), и его объем распределения был оценен как 0,5–0,7 л/кг у взрослых [27] и 0,6–0,9 л/кг у НР и детей [19, 27].

Поскольку LEV не подвергается окислительному метаболизму в печени, не влияет на систему цитохромов P450 и слабо связывается с белками, он не ассоциируется с какими-то клинически значимыми взаимодействиями при совместном применении с другими препаратами [28]. Тем не менее противосудорожные препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени (например, фенитоин и карбамазепин), могут несколько снижать отношение сывороточной концентрации к дозе LEV по сравнению с монотерапией [29–31]. Такое снижение было оценено в работе [32] как 20–30% уровня концентрации LEV в результате роста клиренса препарата.

Хотя такое увеличение клиренса оказалось статистически значимым, оно не было клинически значимым, и коррекции дозы не были рекомендованы при совместном приеме с противосудорожными препаратами — индукторами микросомальных ферментов печени. Противосудорожные препараты, не индуцирующие ферменты, а также препараты, ингибирующие ферменты, например вальпроевая кислота, не влияли на концентрацию LEV [33].

Существуют различные лекарственные формы LEV: таблетки для приема внутрь, раствор для перорального применения,

форма для парентерального введения. Считается, что переход с внутривенного введения на пероральный прием не требует коррекции дозы.

Кинетика LEV близка к линейной [19], поэтому соотношение доза–концентрация препарата можно считать достаточно хорошо предсказуемым. Даже на уровнях концентрации, превышающих терапевтические, которые наблюдались у 3 пациентов с передозировкой LEV и достигли 400–463 мг/л через 6–8 ч после приема, линейность кинетики не нарушалась [34–36].

Роль терапевтического лекарственного мониторинга в терапии леветирацетамом

При определенных условиях изменения концентрации препарата у пациента в ходе терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) могут рассматриваться как суррогатный показатель ответа на получаемую терапию, и поэтому эти измерения могут использоваться для оптимизации режима дозирования данному пациенту.

Роль ТЛМ для противосудорожной терапии детально представлена в рекомендациях Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) [37]. Большинство неврологов сходятся во мнении, что грамотное применение ТЛМ во многих случаях может помочь подобрать пациенту индивидуальную наиболее эффективную и безопасную противосудорожную терапию [33, 37, 38]. Особенно ТЛМ полезен при терапии так называемыми «старыми» противосудорожными препаратами (фенитоин, вальпроевая кислота, фенобарбитал и карбамазепин) с узким терапевтическим диапазоном, нелинейной ФК (например, фенитоин), в высокой степени связывающимися с белками и характеризующимися значительной межиндивидуальной ФК-вариабельностью и потенциальными взаимодействиями при комплексной терапии [39]. Кроме того, для этих препаратов была установлена связь между концентрациями и эффективностью и/или токсичностью, что также является аргументом в пользу применения ТЛМ для индивидуализации фармакотерапии.

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

Как и для других противосудорожных препаратов, для LEV отсутствуют рандомизированные контролируемые клинические исследования, доказывающие, что ТЛМ действительно позволяет улучшить эффективность и переносимость терапии по сравнению с подбором дозы на основе клинических рекомендаций без измерений концентрации препарата.

До настоящего времени данные литературы о наличии соотношения между концентрацией LEV и ответом на терапию и/или побочными эффектами противоречивы. В частности, приводятся различные диапазоны терапевтических концентраций, наиболее часто упоминается диапазон 12–46 мг/л [40, 41]. Так, для суточной дозы 1–3 г референсный диапазон концентраций 12–46 мг/л предложен для мониторинга комплаентности, передозировки и для коррекции ре-

жима дозирования [42]. Этот диапазон рассматривался как терапевтический для взрослых пациентов [43] и для детей [44]. Этот же диапазон терапевтических концентраций рекомендован ILAЕ (12–46 мг/л) [27]. Однако в работе [45] представлен принятый в Норвегии терапевтический диапазон концентраций LEV 5–41 мг/л, нижняя граница которого меньше рекомендованной ILAЕ.

В исследовании [46] референсные концентрации LEV в плазме непосредственно перед следующим введением 20–40 мг/л использовались наряду с клиническими оценками для титрования LEV. Концентрации LEV наблюдались в диапазоне 2–100 мг/л со средним значением 28 мг/л. У 1 пациента токсичность LEV проявилась на уровне 86 мг/л. У 69% пациентов контроль судорог был достигнут через год, в отличие от других исследований, в которых контроль судорог достигался у 50–60% пациентов на монотерапии LEV или при добавлении LEV к противосудорожной терапии. Авторами был сделан вывод, что ТЛМ LEV позволяет улучшить эффективность противосудорожной терапии, когда используется для помощи в принятии медицинских решений, например, позволяет точнее определять время для корректировки получаемой дозы препарата и/или для добавления противосудорожного препарата к получаемой терапии. ТЛМ LEV также может помочь в мониторинговании комплаентности пациентов.

В нескольких проспективных наблюдательных исследованиях, включающих измерение концентраций LEV как часть рутинного мониторинга, соотношение между уровнями концентрации и эффективностью и/или токсичностью не было выявлено, возможно, из-за наблюдательно-го дизайна исследований и небольшого размера выборки [47–50]. Авторы работы [51] отметили наличие корреляции между эффективностью и сывороточными уровнями LEV у детей с рефрактерной эпилепсией.

Вариабельность токсических уровней концентрации в опубликованных работах, а также отсутствие четкого соотношения между концентрациями LEV и эффективностью и/или побочными эффектами, перекрытие диапазонов концентраций, на которых наблюдалась токсичность у одних пациентов и отсутствие ответа у других, поддерживают концепцию не средних, а индивидуальных терапевтических диапазонов для пациентов, получающих терапию LEV. Такой подход в случае LEV может иметь преимущество для отдельных пациентов в специфических клинических ситуациях, которые потенциально могут привести к значительным ФК-изменениям. Помимо ситуаций возможной токсичности или выявления нарушений комплаентности, ТЛМ при терапии LEV может быть полезен для корректировки дозы пациентам с почечной недостаточностью [52].

Особая роль ТЛМ для оптимизации терапии в специальных популяциях пациентов, таких как дети и пожилые пациенты, беременные женщины, пациенты с заболеваниями почек, отмечалась в рекомендациях ILAЕ по применению ТЛМ противосудорожных препаратов [27]. В частности, даже для такого препарата с практически идеальными ФК-свойствами, как LEV, в специальных популяциях пациентов ТЛМ может помочь в индивидуальном подборе дозы и режима дозирования пациенту [33, 38]. В популяции НР ТЛМ может быть особенно важен в связи со значительной межиндивидуальной вариабельностью ФК, быстрыми и значительными изменениями индиви-

дуальных ФК-параметров в первые дни и месяцы жизни в связи с изменениями антропометрических параметров и созреванием органов и функций организма. Кроме того, ТЛМ имеет дополнительное преимущество при применении у НР, поскольку у них бывает трудно клинически оценить показатели эффективности, в том числе эффективность противосудорожной терапии.

Подбор эффективной и безопасной терапии у НР должен основываться на объединении знаний о физиологических характеристиках НР, а также о ФК и фармакодинамических характеристиках самого лекарственного препарата. У детей процесс созревания органов приводит к быстрым и значительным изменениям ФК получаемого препарата, особенно выраженным в первые постнатальные месяцы. Известны зависящие от возраста изменения процентов соотношения внутриклеточной и внеклеточной жидкости у НР, почечный клиренс растет в процессе созревания и в основном зависит от клубочковой фильтрации [53–56].

Для НР, и особенно недоношенных НР, характерен больший объем распределения, что связано с большим содержанием воды в организме относительно массы тела и большей долей внеклеточной жидкости, что может потребовать назначения более высоких нагрузочных доз препарата [57].

Маленькие значения массы тела (0,5–5 кг) НР не исключают значительную вариабельность клиренса, поскольку такие небольшие абсолютные различия в массе тела составляют порядка одного логарифма. Клинически значимыми ковариатами, описывающими вариабельность значений клиренса у НР, кроме массы тела, могут быть гестационный и концептуальный возраст, сопутствующая терапия, сопутствующие заболевания и др. [58, 59].

При проведении терапии НР необходимо учитывать комбинацию специфических для этой подгруппы ФК-параметров (например, низких значений клиренса) с большой межиндивидуальной вариабельностью этих параметров даже при одних и тех же значениях гестационного и постнатального возраста и большой внутрииндивидуальной вариабельностью из-за процессов созревания у пациента, т. е. требуется назначение скорректированных и, при необходимости, гибко изменяемых доз [60].

LEV достаточно хорошо распределяется в слюну, и его концентрация в слюне коррелирует с концентрацией в крови [61, 62]. Это делает слюну альтернативной биологической жидкостью для проведения неинвазивного лекарственного мониторинга LEV [63]. Мониторинг LEV в слюне у детей применялся авторами работы [64].

Особенности фармакокинетики и ТЛМ леветирацетама у новорожденных

Показания для ТЛМ и его основные принципы у НР принципиально не отличаются от таковых у взрослых пациентов. Однако есть определенная специфика, которую нужно принимать во внимание: большая ФК-вариабельность, влияние факторов, не относящихся к ФК, ограничения по взятию проб крови, терапевтический диапазон концентраций, оценка которого обычно не включает НР [65].

ФК-ковариаты для объяснения вариабельности ФК-параметров у НР можно условно подразделить на относящиеся и не относящиеся к созреванию [66, 65].

Практически все основные процессы ФК-поведения препарата в организме (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) могут быть под влиянием еще незаконченной морфологической стадии. Недостаточный метаболизм и/или выведение препарата могут приводить к возрастанию риска токсичности [67].

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

Формирование мочевыделительной системы завершается к концу 34-й недели беременности. Почки доношенных НР (т.е. между 37-й и 41-й неделей беременности) обладают полным набором нефронов. При рождении почечный кровоток достаточно низкий из-за высокого почечного сосудистого сопротивления. Роды приводят к значительному росту скорости клубочковой фильтрации (СКФ) из-за исчезновения плацентарного шунта и роста кровяного давления. Скорость роста СКФ меньше у недоношенных НР. Почечный кровоток возрастает от 12 мл/мин при рождении до 140 мл/мин к двухлетнему возрасту. СКФ возрастает от 10 мл/мин/1,73 м² при рождении до 20–30 мл/мин/1,73 м² через 2 нед после рождения. Уровни СКФ для взрослых (120 мл/мин/1,73 м²) достигаются между годом и двумя. Необходимо отслеживать постнатальные изменения в СКФ с учетом уровней СКФ, характерных для разного гестационного возраста, чтобы можно было вовремя распознать клинически значимые изменения и диагностировать почечную недостаточность [68]. СКФ зависит от постконцептуального возраста, поэтому различия в СКФ между недоношенными и доношенными НР могут достигать 2–4 раз.

У НР с экстремально низким весом при рождении поверхностные нефроны менее зрелые морфологически и функционально, чем юкстамедуллярные. Начиная с 26-й недели гестационного возраста при рождении, до 34-й недели постконцептуального возраста, рост СКФ ограничен из-за незавершенного формирования клубочкового аппарата почек. У недоношенных НР созревание почечной функции зависит от созревания уже имеющихся нефронов, а также от завершения формирования клубочкового аппарата почек. Постконцептуальный возраст — наилучший параметр для оценки возможности почек НР и детей элиминировать препараты в ранний послеродовой период. Уровень сывороточного креатинина поднимается в первые дни жизни, отражая уровень материнского креатинина при низкой действительной СКФ. Чем ниже гестационный возраст, тем выше уровень сывороточного креатинина. Канальцевая реабсорбция креатинина у недоношенных НР повышена, что может частично объяснять рост уровня сывороточного креатинина в первые дни жизни. Есть данные, что после первого месяца сывороточный креатинин остается относительно стабильным в течение первых 2 лет жизни. После двухлетнего возраста СКФ (скорректированная на площадь поверхности тела) обычно достигает средних значений для взрослых [67].

В клинических исследованиях препаратов, в основном выводящихся почечным путем, у НР принята стратификация

доношенные/недоношенные и по возрасту, поскольку ФК- и фармакодинамические параметры могут значительно различаться. Временная точка 33 нед гестационного/постконцептуального возраста может рассматриваться как точка отсечения для завершения формирования клубочкового аппарата почек и, следовательно, может отражать возможность почечной элиминации препарата. То есть, период недоношенности может быть разделен на две части: менее и более 33 нед. Считается, что риск возрастает, когда препарат получают недоношенные НР с постконцептуальным возрастом менее 33 нед. Гестационный возраст при рождении и объем распределения препарата обратно коррелируют. Поскольку процесс почечного созревания определяется и постконцептуальным, и постнатальным возрастом, оба этих параметра нужно учитывать при оценке возможности почечной элиминации препарата. ФК-исследования могут помочь в изучении процесса созревания в терминах распределение и клиренса препарата у НР без экстраполяции данных, полученных у взрослых и детей старшего возраста. Однако ответ на терапию в терминах эффективности и/или токсичности может различаться у разных возрастных групп. У НР объем распределения больше, а степень связывания с белками меньше, что может влиять на активность препарата в месте действия. Ответ в тканях места действия может также зависеть от статуса созревания.

Но не только факторы, относящиеся к ФК, делают НР уникальной популяцией. Факторы, не относящиеся к ФК, также могут вносить вклад в общую вариабельность. К нефармакокинетическим факторам могут относиться ошибки в дозировании, нестабильная гемодинамика, неопределенность времени взятия пробы относительно дозы и ошибки измерений концентрации. У очень маленьких пациентов это может приводить к потенциальным проблемам [65].

Популяционное моделирование фармакокинетики леветирацетама у новорожденных

Популяционное ФК-исследование подразумевает изучение вариабельности концентраций препарата в определенной популяции субъектов, получающих дозы препарата, обычно из клинического диапазона. Изучение популяционной ФК предполагает использование математических моделей для описания ФК данных. Популяционные ФК-исследования помогают в принятии решений на всех фазах разработки лекарственного препарата, их использование и вклад в разработку препарата в последнее время все возрастает. Результаты, полученные на основе популяционного ФК моделирования, используются также для поддержки результатов клинических исследований эффективности и безопасности терапии изучаемым препаратом. Известны разные подходы к анализу ФК-данных (измерений концентрации препарата во времени), основные — компартментный и некомпартментный, но в любом случае основная цель такого анализа — описать, что организм делает с препаратом. Для понимания концепции популяционного моделирования важны также такие понятия, как цель анализа, временная схема взятия проб для измерения концентрации и число таких измеряемых проб у субъекта. Индивидуальный ФК-подход подразумевает измерение полного ФК-профиля у субъекта и оценку ФК-параметров, обычно с помощью некомпартментного подхода, по достаточно частым и относительно многочисленным измерениям. Такой анализ часто выполняется на ранних фазах клинических исследований лекарственного препарата, хотя может использоваться на всех фазах.

В отличие от таких исследований, популяционный ФК-подход использует измерения концентраций у большого числа пациентов, но на уровне отдельного пациента эти данные — «бедные», т. е. включают очень ограниченное число измерений, обычно меньшее, чем число ФК-параметров самых простых ФК-моделей. И хотя популяционные методы могут использоваться и используются для «богатых» данных с большим числом измерений у субъекта, их основная ценность — возможность работать именно с редкими данными, получаемыми в реальной клинической практике, на фазах II и III клинических исследований, в том числе с данными ТЛМ. Популяционные модели, кроме соотношений концентрация–время, для описания ФК-вариабельности в популяции используют также ковариаты, например, возраст, пол, массу тела, расу, почечную/печеночную функцию, сопутствующую терапию. Понимание ФК-вариабельности важно, поскольку переносимость и/или эффективность терапии могут меняться в связи с изменениями в ФК. На основе информации, получаемой с использованием популяционной модели, подходящие дозы могут быть подобраны для терапии пациентов данной популяции или определенной подгруппы пациентов. Типичная методология такого анализа предполагает использование нелинейных моделей смешанных эффектов, реализованных, например, в программном обеспечении NONMEM [69]. Программное обеспечение USC*PACK (Pmetrics) также широко применяется для популяционного моделирования, расчета распределений значений ФК-параметров и анализа ковариат регрессионных соотношений для ФК-параметров [70].

Значительная интер- и интраиндивидуальная вариабельность ФК и не относящихся к ФК факторов, описанных выше, приводит у НР к «размыванию» соотношения между введенной дозой и концентрацией [71]. Роль ТЛМ для индивидуализации режима дозирования при этом возрастает. Однако ограниченная предсказуемость и значительная вариабельность могут сделать невозможными использование так называемых «средних» диапазонов терапевтических концентраций. Как бы ни были точно установлены средние терапевтические диапазоны для некоторых противосудорожных препаратов, они не могут одинаково хорошо подходить всем пациентам. Поэтому концепция «индивидуального терапевтического диапазона» была представлена и рекомендована в документе ILAE [27].

Популяционные ФК-модели с ковариатами рассчитываются на основе измеренных концентраций препарата, обычно на основе «редких» данных ТЛМ, что особенно важно в случае НР, для которых существуют жесткие физиологические ограничения на число взятий проб крови. Используемые в популяционной модели ковариаты, такие как масса тела при взятии пробы, масса тела при рождении, гестационный возраст, постнатальный возраст, сопутствующая терапия, характеристики заболевания (например, почечная недостаточность) и т.п., могут в какой-то степени объяснить межиндивидуальную вариабельность ФК-параметров. Оптимальный режим дозирования при этом может быть рассчитан на основе популяционной модели с учетом этих ковариат. В результате корректировки на значение ковариат у большей доли пациентов создаваемые концентрации препарата будут в пределах терапевтического диапазона. Если терапевтический диапазон концентраций достаточно широкий, и он хорошо определен и валидизирован, меньшему числу пациентов требуется рутинное проведение ТЛМ для оптимизации режима дозирования.

В качестве примера можно привести режим дозирования амикацина, который был разработан и валидизирован на основе популяционного моделирования [72]. Ковариационная модель включала массу тела при рождении, постнатальный возраст и сопутствующее получение ибупрофена в качестве наиболее значимых ковариат для клиренса амикацина, а также массу тела на момент пробы в качестве ковариаты для объема распределения. Моделирование показало, что в стационарном состоянии заданный уровень пиковых концентраций (>24 мг/л) и заданный уровень концентраций перед следующим дозированием (<3 мг/л) достигается практически у всех НР в случае расчета индивидуального режима дозирования с учетом их характеристик (возраст и масса тела). После чего возник вопрос о клинической значимости систематического применения ТЛМ у НР, получающих терапию амикацином.

Однако в случае НР не для всех препаратов большую часть ФК-вариабельности удастся учесть с помощью введенных в модель ковариат, значительная часть вариабельности часто остается необъясненной моделью [73, 74].

Проведены популяционные исследования ФК LEV у НР [75–77].

В работе [77] 20 НР (постнатальный возраст 7,5 (3–25) дней, масса тела ≥ 850 г, гематокрит $\geq 35\%$ и сывороточный креатинин $\leq 0,1768$ ммоль/л) были включены в анализ, LEV вводился с помощью внутривенных инфузий (15-минутная инфузия, доза 10–50 мг/кг каждые 24 ч), концентрации измерялись 3 раза в разные моменты времени после окончания инфузии. Из-за сложности с взятием проб крови было собрано и измерено 44 концентрации LEV (14 измерений в пределах 25 мин – 2 ч, 15 измерений в интервале 4–8 ч, 15 измерений около 24 ч после инфузии), измеренные концентрации LEV были в диапазоне 3,7–94 мг/л. Собрана клиническая информация: рост, пол, гестационный возраст, постнатальный возраст, масса тела при рождении и в момент взятия пробы крови, сывороточный креатинин, баллы по шкале Апгар, сопутствующая терапия и терапия гипотермии, сывороточные концентрации, время взятия проб и детали дозирования. НР были классифицированы как недоношенные, если гестационный возраст был меньше 37 нед. Клиренс креатинина был оценен по формуле G.J. Schwartz [78] с коэффициентом 0,33.

На основе параметров точности приближения имеющихся данных моделью для анализа ковариат была выбрана однокамерная ФК-модель с линейной элиминацией. В ходе популяционного моделирования было показано, что только клиренс креатинина (CRCL) значительно влияет на клиренс LEV:

$$CL [л/ч] = 0,47 \times CRCL,$$

а на объем распределения значимо влияет только масса тела (BW):

$$Vd [л] = 0,65 \times BW.$$

Межиндивидуальная вариабельность была оценена как 36% и 22% соответственно. Финальная модель объясняла 55% межиндивидуальной вариабельности, связанной с клиренсом, и 31% межиндивидуальной вариабельности, связанной с объемом распределения.

Поскольку, как показал анализ, клиренс креатинина и масса тела значительно влияют на ФК LEV, эти ковариаты должны учитываться при расчете режима дозирования

этого препарата у НР с судорогами. LEV в основном выводится в неизмененном виде почками, а клиренс креатинина отражает процесс созревания почечной функции у НР. Поэтому можно сказать, что полученная в исследовании зависимость для клиренса LEV была предсказуема.

Популяционная ФК LEV изучалась также в работе [75]. ФК-данные (54 измерения концентрации LEV, по 3 измерения у пациента) были получены у 18 НР с судорогами (постнатальный возраст 0–32 дня, медиана постнатального возраста 2 дня, гестационный возраст ≥ 32 нед, масса тела ≥ 2000 г и сывороточный креатинин $< 0,1768$ ммоль/л), получавшими LEV в отделении интенсивной терапии. Нагрузочная доза ранжировалась от 14,4 до 39,9 мг/кг. Все пациенты получали как минимум 20 мг/кг фенобарбитала до начала терапии LEV. Двухкомпарментная модель с линейной элиминацией наилучшим образом описывала имеющиеся ФК-данные. Значимыми ковариатами в однофакторном анализе были масса тела, концептуальный возраст, сывороточный креатинин и клиренс креатинина. В многофакторном регрессионном анализе только масса тела и клиренс креатинина остались значимыми в финальной модели. Индивидуальная вариабельность была оценена как 57,7 и 58,1% для клиренса и объема распределения центрального компартмента соответственно. Доля необъясненной моделью вариабельности составляла 32–43%. Медианное значение максимальной концентрации, предсказанное по модели, было оценено как 39,8 мг/л (14,8–91,9 мг/л). Наивысшее измеренное значение концентрации было 87,6 мг/л через 1 ч после полученной дозы 30 мг/кг. Авторами наблюдалось значимое линейное соотношение между сывороточным креатинином и периодом полувыведения ($r=0,67$; $p=0,0002$). Линейное соотношение было также найдено между сывороточным креатинином и клиренсом LEV ($r=-0,53$; $p=0,02$), а также клиренсом креатинина и клиренсом LEV ($r=0,55$; $p=0,003$).

Финальная популяционная модель включала следующие уравнения для клиренса и объема распределения:

$$\begin{aligned} \text{Клиренс} &= 0,097 \times \text{клиренс креатинина}^{0,004}; \\ \text{объем распределения} &= 1,96 \times \text{масса тела}^{3,83}. \end{aligned}$$

Медиана периода полувыведения была оценена как 8,9 ч (3,2–13,3 ч), медиана значений объема распределения — 0,89 л/кг (0,37–1,26 л/кг). Поскольку в организме НР количество воды составляет больший процент массы тела и доля внеклеточной жидкости больше, чем у взрослых и детей, можно ожидать, что объем распределения LEV у НР будет выше. Медиана клиренса LEV была оценена как 1,21 мл/мин/кг (0,47–2,89 мл/мин/кг).

Еще одно популяционное исследование ФК LEV у НР с судорогами, сохранявшимися после получения 20 мг/кг фенобарбитала, представлено в работе [76]. В исследовании 18 пациентов (перинатальный возраст 37–41 нед, постнатальный возраст не старше 14 дней, масса тела 2,5–4,7 кг, креатинин сыворотки $\leq 0,09$ ммоль/л) получали внутривенную терапию LEV в течение 7 сут (15-минутные внутривенные инфузии LEV дополнительно к терапии фенобарбиталом), 6 пациентов — низкие дозы, и 12 — более высокие дозы препарата. Набор ФК-данных состоял из 149 измерений сывороточной концентрации препарата, не менее 5 измерений у каждого включенного в исследование пациента. Пробы крови брали перед введением очередной дозы, а также через час после введения 1-й и 7-й доз для измерения минимальных и пиковых концентраций препа-

рата и его основного метаболита UCB L057. Через 1 ч после первой нагрузочной болюсной дозы LEV 20 или 40 мг/кг средние концентрации препарата составили 18,2 \pm 5,9 и 33,0 \pm 9,8 мкг/мл соответственно. В последующие дни пациенты получали суточные дозы 5 или 10 мг/кг. Уровни концентрации препарата перед введением 6-й дозы были 1,4 \pm 0,5 и 2,0 \pm 1,4 мкг/мл соответственно. Хотя у 10 из 12 НР, получавших высокий дозовый уровень LEV, концентрации перед следующим введением через 36 ч после начала терапии были выше 6 мкг/мл, ни у кого из этих пациентов не было минимальных уровней выше 6 мкг/мл в конце терапии. Перед 7-й дозой LEV концентрации препарата составили 1,7 \pm 1,0 и 2,4 \pm 1,3 мкг/мл при получении поддерживающих доз 5 и 10 мг/кг/сут соответственно. В исследовании наблюдалась значительная межиндивидуальная вариабельность концентраций метаболита, измеренных в плазме и в моче. Отношения концентрации метаболит/препарат (UCB L057/LEV) в плазме и в моче были выше у пациентов, получавших более высокие дозы. Эти отношения не были хорошим предиктором значений клиренса LEV. Полученные данные позволяли авторам предположить, что в течение недельного периода наблюдения происходили значительные изменения почечного клиренса и гидролиза LEV.

Однокамерная модель с линейной элиминацией использовалась для популяционного моделирования с помощью подхода нелинейных моделей смешанных эффектов (программное обеспечение NONMEM). Масса тела пациента включалась в модель до оценки других ковариат. В изучаемой группе НР постнатальный возраст оказался значимой ковариатой в регрессионной зависимости для клиренса LEV. Сывороточный креатинин находился в обратной зависимости с клиренсом LEV, но теснота этой ассоциации не соответствовала критерию включения в регрессионную модель. Пол, день появления судорог, уровень дозирования, концентрация фенобарбитала, наличие гипотермии не были значимыми ковариатами для клиренса LEV. Ограниченное число субъектов не позволило авторам изучить регрессионные соотношения для межиндивидуальной вариабельности другого ФК-параметра — объема распределения препарата. Полученные результаты демонстрировали, что клиренс LEV увеличился в среднем с 0,7 \pm 0,27 мл/мин/кг в 1-й день до 1,33 \pm 0,35 мл/мин/кг к 7-м суткам. Средние значения периода полувыведения составили 18,5 \pm 7,1 ч в 1-е сутки и снизились до 9,1 \pm 2,0 ч к 7-м суткам. Средние значения объема распределения были оценены как 1,01 \pm 0,13 л/кг. Хотя длительность исследования составляла всего 1 нед, авторам удалось наблюдать драматические изменения ФК LEV в 1-ю неделю жизни пациентов.

С учетом незавершенного формирования клубочкового аппарата почек авторы работы предполагали, что клиренс LEV в популяции НР будет составлять 15–45% от значений, характерных для более взрослых популяций, и использовали эти консервативные оценки клиренса при выборе режимов дозирования. Однако клиренс LEV в изучаемой группе пациентов оказался выше ожидаемого и еще значительно увеличился за 1-ю неделю жизни, достигнув средних значений у детей старшего возраста и превысив значения у взрослых. Средние значения объема распределения препарата были больше, чем опубликованные значения для детей старшего возраста. Полученные результаты согласуются с представленными S.L. Merhar и соавт. [75]. Таким образом, исследования [75, 76] свидетельствуют в пользу проведения ТЛМ и ФК-моделирования в неонатологии, по-

сколькo точность прогнозов ФК на основе экстраполяции результатов, полученных в популяциях старшего возраста, очень низкая.

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

В работах [76, 77] диапазон концентраций перед следующим введением 6–20 мг/л рассматривался авторами в качестве целевого для оптимизации режима дозирования LEV у НР, хотя, насколько нам известно, до настоящего времени исследования для валидации этого диапазона не проводились.

Использование регрессионных соотношений, основанных на средних популяционных оценках их параметров, для прогнозирования значений ФК-параметров (например, клиренса, объема распределения) только по значениям ковариат пациента могут быть полезны для оптимизации терапии НР [79, 80], но такой подход не является индивидуализацией в полном смысле [81]. Обычно индивидуальные ФК-параметры имеют гораздо больший разброс относительно популяционных средних значений, чем можно объяснить с помощью таких регрессионных соотношений. Тем не менее, в отсутствие данных ТЛМ, такой путь оптимизации режима дозирования на основе хотя бы возраста, массы тела, клиренса креатинина и т.п. во многих случаях может помочь подобрать пациенту более эффективную и безопасную терапию. Точнее же оценить индивидуальные ФК-параметры и точнее спланировать на их основе будущую терапию можно на основе измерений концентрации препарата в тест-тканях данного пациента. Это — следующий шаг в процессе индивидуализации терапии. При этом такие индивидуальные значения параметров могут быть идентифицированы на основе байесовского подхода [81].

Поскольку у каждого пациента есть только ограниченное число измерений концентрации препарата, идентифицировать индивидуальные значения ФК-параметров у пациента традиционными методами невозможно даже в случае использования самых простых ФК-моделей, число параметров которой больше числа измерений у пациента. Для решения этой проблемы применяется байесовский подход и априорная информация о распределении значений ФК-параметров популяционной модели в изучаемой популяции

пациентов. Такие совместные и маргинальные плотности распределения значений ФК-параметров строятся в ходе популяционного моделирования на основе имеющихся измерений концентрации препарата у различных субъектов изучаемой популяции. В ходе индивидуализации дозирования апостериорные распределения индивидуальных ФК-параметров у данного пациента рассчитываются на основе такого априорного распределения и имеющихся данных ТЛМ этого пациента. Затем полученные апостериорные оценки ФК-параметров могут использоваться, чтобы рассчитать оптимальный режим дозирования, позволяющий достигать заданные целевые уровни концентрации препарата у пациента [82]. Кроме того, оценка индивидуальных значений ФК-параметров может помочь и в оптимизации самого ТЛМ у пациента: уменьшить число измерений, выбрать наиболее информативные моменты времени взятия проб. Достоинством байесовского подхода можно считать возможность использовать крайне ограниченные измерения рутинного ТЛМ, при этом не требуются стандартизованные схемы дозирования и взятия проб крови, достижение стационарного состояния до начала ТЛМ; у различных субъектов может быть различное число измерений концентрации препарата, даже только одно [83, 84]. Этот метод индивидуализации лекарственной терапии реализован в программном обеспечении USC*PACK (Pmetrics).

Заключение

В неонатологии ФК- и фармакодинамическое поведение пациентов может существенно отличаться по сравнению с популяцией «нормальных» взрослых пациентов. Дополнительно при проведении ФТ под контролем ТЛМ необходимо учитывать специфику НР: низкий абсолютный объем крови, неспособность сообщить об ощущениях, связанных с действием препарата, анатомо-физиологические особенности, влияющие на взятие проб крови, и т.п. Кроме того, масса тела и показатели элиминации могут значительно измениться в ходе курса терапии. Поскольку анатомические, физиологические и биохимические изменения в перинатальный период определяют ФК препарата, популяционная ФК-модель для индивидуализации фармакотерапии, в том числе терапии LEV, в ранний постнатальный период должна учитывать происходящие клинически значимые изменения. Эффективность фармакотерапии зависит в большей степени от предсказуемости ФК и фармакодинамики. Поскольку в раннем постнатальном периоде практически все основные процессы, определяющие ФК и фармакодинамику препарата, находятся в процессе созревания, предсказуемость в плане ФК и фармакодинамики у НР значительно отличается от таковой взрослых и детей старшего возраста. Несмотря на благоприятный терапевтический индекс и профиль безопасности, значительная вариабельность ФК LEV у доношенных и недоношенных НР делает полезным ТЛМ и индивидуальную корректировку дозы для этой специфической популяции пациентов, и особенно в раннем постнатальном периоде. В случае LEV диапазон терапевтических концентраций для НР не достаточно изучен и валидизирован, и это — еще одна причина, почему для этой группы пациентов ТЛМ дает дополнительное преимущество при проведении терапии LEV.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.*

Список литературы

1. 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: 31–44. DOI: 10.5863/1551-6776-17.1.31. PMID: 23118657.
2. Башмакова Н.В., Краева О.А., Костоусова Е.В. и др. Особенности биоэлектрической активности мозга у недоношенных новорожденных в neonatalном периоде. *Лечение и профилактика* 2017; 7(4): 24–30.
3. Volpe J.J. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989; 84: 422–428. PMID: 2671912.
4. Понятишин А.Е., Пальчик А.Б., Березин В.Н., Паршина В.Л. Судороги новорожденных. Установленные, спорные и нерешенные вопросы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова* 2010; (4): 7–15.
5. Терентьева К.А., Халецкая О.В., Запелова Т.А. Клинико-этиологическая характеристика neonatalных судорог. *Медицинский альманах* 2013; (6): 114–116.
6. Сиротина З.В. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС у новорожденных детей (клиническая лекция). *Здравоохранение Дальнего Востока* 2017; (4): 65–74.
7. Painter M.J., Scher M.S., Stein A.D. et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341: 485–489. DOI: 10.1056/NEJM199908123410704. PMID: 10441604.
8. Favrais G., Ursino M., Mouchel C. et al. 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 trial. *BMJ Open* 2019; 9: e022739. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022739. PMID: 30679288.
9. Springer C., Nappe T.M. Anticonvulsants toxicity. Treasure Island; 2019. PMID: 30725891.
10. Klitgaard H., Verdrup P. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy. *Exp Opin Drug Discov* 2007; 2: 1537–1545. DOI: 10.1517/17460441.2.11.1537. PMID: 23484603.
11. Мухин К.Ю., Фрейдкова Н.В., Глухова Л.Ю. и др. Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного катамнеза. *Русский журнал детской неврологии* 2015; 10(4): 7–16.
12. Khan O., Chang E., Cipriani C. et al. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 265–269. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.00. PMID: 21397167.
13. Mruk A.L., Garlitz K.L., Leung N.R. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20: 76–89. DOI: 10.5863/1551-6776-20.2.76. PMID: 25964725.
14. Yau M.L., Fung E.L., Ng P.C. Response of levetiracetam in neonatal seizures. *World J Clin Pediatr* 2015; 4: 45–49. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i3.45. PMID: 26261766.
15. Falsaperla R., Vitaliti G., Mauceri L. et al. Levetiracetam in neonatal seizures as first-line treatment: a prospective study. *J Pediatr Neurosci* 2017; 12: 24–28. DOI: 10.4103/jpn.JPN_172_16. PMID: 28553374.
16. Ramantani G., Ikonomidou C., Walter B. et al. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: P. 1–7. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.10.003. PMID: 21094062.
17. Shoemaker M., Rotenberg J. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007; 22: 95–98. DOI: 10.1177/0883073807299973. PMID: 17608315.
18. Patsalos P.N. Pharmacokinetics profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 77–85. DOI: 10.1016/S0163-7258(99)00052-2. PMID: 10722121.
19. Patsalos P.N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 707–724. DOI: 10.2165/00003088-200443110-00002. PMID: 15301575.
20. Patsalos P.N., Ghattaura S., Ratnaraj N., Sander J.W. In situ metabolism of levetiracetam in blood of patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1818–1821. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00819. PMID: 24843434.
21. Patsalos P.N. Levetiracetam: pharmacology and therapeutics in the treatment of epilepsy and other neurological conditions. *Rev Contemp Pharmacother* 2004; 13: 1–168.
22. Allegaert K., Lewi L., Naulaers G., Lagae L. Levetiracetam pharmacokinetics in neonates at birth. *Epilepsia* 2006; 47: 1068–1069. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00576.x. PMID: 16822254.
23. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005; 46: 775–777. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.54804.x. PMID: 15857447.
24. Ramael S., De Smedt F., Toubanc N. et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clin Ther* 2006; 28: 734–44. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.05.004. PMID: 16861095.
25. Pellock J.M., Glauser T.A., Bebin E.M. et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia* 2001; 42: 1574–1579. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.41300.x. PMID: 11879369.
26. Hovinga C.A. Levetiracetam: a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1375–1388. DOI: 10.1592/phco.21.17.1375.34432. PMID: 11714211.

References

1. 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: 31–44. DOI: 10.5863/1551-6776-17.1.31. PMID: 23118657.
2. Bashmakova N.V., Kraeva O.A., Kostousova E.V. et al. [Features of bioelectric activity of the brain in premature newborns in the neonatal period]. *Lechenie i profilaktika* 2017; 7(4): 24–30. (In Russ.)
3. Volpe J.J. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989; 84: 422–428. PMID: 2671912.
4. Ponyatishin A.E., Pal'chik A.B., Berezin V.N., Parshina V.L. [Convulsions on newborns. Set, controversial and unresolved issues]. *Uchenye zapiski SPBGMU im. akad. I.P. Pavlova* 2010; (4): 7–15. (In Russ.)
5. Terent'eva K.A., Halet'skaya O.V., Zapevalova T.A. [Clinical and etiological characteristics of neonatal seizures]. *Meditsinskii al'manah* 2013; (6): 114–116. (In Russ.)
6. Sirotnina Z.V. [Hypoxic and ischemic lesions of the CNS in newborns (clinical lecture)]. *Zdravoohranenie Dal'nego Vostoka* 2017; (4): 65–74. (In Russ.)
7. Painter M.J., Scher M.S., Stein A.D. et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341: 485–489. DOI: 10.1056/NEJM199908123410704. PMID: 10441604.
8. Favrais G., Ursino M., Mouchel C. et al. 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 trial. *BMJ Open* 2019; 9: e022739. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022739. PMID: 30679288.
9. Springer C., Nappe T.M. Anticonvulsants toxicity. Treasure Island; 2019. PMID: 30725891.
10. Klitgaard H., Verdrup P. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy. *Exp Opin Drug Discov* 2007; 2: 1537–1545. DOI: 10.1517/17460441.2.11.1537. PMID: 23484603.
11. Muhin K.Yu., Freydkova N.V., Glukhova L.Yu. et al. [Juvenile myoclonic epilepsy: focus on the effectiveness of therapy and the frequency of relapses according to prolonged follow-up]. *Russkii zhurnal detskoy neurologii* 2015; 10(4): 7–16. (In Russ.)
12. Khan O., Chang E., Cipriani C. et al. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 265–269. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.00. PMID: 21397167.
13. Mruk A.L., Garlitz K.L., Leung N.R. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20: 76–89. DOI: 10.5863/1551-6776-20.2.76. PMID: 25964725.
14. Yau M.L., Fung E.L., Ng P.C. Response of levetiracetam in neonatal seizures. *World J Clin Pediatr* 2015; 4: 45–49. DOI: 10.5409/wjcp.v4.i3.45. PMID: 26261766.
15. Falsaperla R., Vitaliti G., Mauceri L. et al. Levetiracetam in neonatal seizures as first-line treatment: a prospective study. *J Pediatr Neurosci* 2017; 12: 24–28. DOI: 10.4103/jpn.JPN_172_16. PMID: 28553374.
16. Ramantani G., Ikonomidou C., Walter B. et al. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: P. 1–7. DOI: 10.1016/j.ejpn.2010.10.003. PMID: 21094062.
17. Shoemaker M., Rotenberg J. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007; 22: 95–98. DOI: 10.1177/0883073807299973. PMID: 17608315.
18. Patsalos P.N. Pharmacokinetics profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 77–85. DOI: 10.1016/S0163-7258(99)00052-2. PMID: 10722121.
19. Patsalos P.N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 707–724. DOI: 10.2165/00003088-200443110-00002. PMID: 15301575.
20. Patsalos P.N., Ghattaura S., Ratnaraj N., Sander J.W. In situ metabolism of levetiracetam in blood of patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1818–1821. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00819. PMID: 24843434.
21. Patsalos P.N. Levetiracetam: pharmacology and therapeutics in the treatment of epilepsy and other neurological conditions. *Rev Contemp Pharmacother* 2004; 13: 1–168.
22. Allegaert K., Lewi L., Naulaers G., Lagae L. Levetiracetam pharmacokinetics in neonates at birth. *Epilepsia* 2006; 47: 1068–1069. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00576.x. PMID: 16822254.
23. Johannessen S.I., Helde G., Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005; 46: 775–777. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.54804.x. PMID: 15857447.
24. Ramael S., De Smedt F., Toubanc N. et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clin Ther* 2006; 28: 734–44. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.05.004. PMID: 16861095.
25. Pellock J.M., Glauser T.A., Bebin E.M. et al. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children. *Epilepsia* 2001; 42: 1574–1579. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.41300.x. PMID: 11879369.
26. Hovinga C.A. Levetiracetam: a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1375–1388. DOI: 10.1592/phco.21.17.1375.34432. PMID: 11714211.

27. 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: 1239–1276. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x. PMID: 18397299.
28. Patsalos P.N. Anti-epileptic drug interactions. A clinical guide. Guildford, 2005.
29. Hirsch L.J., Arif H., Buchsbaum R. et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia* 2007; 48: 1351–1359. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01043.x. PMID: 17573925.
30. Perucca E., Gidal B.E., Baltès E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res* 2003; 53: 47–56. DOI: 10.1016/S0920-1211(02)00250-4. PMID: 12576167.
31. Perucca E., Gidal B.E., Ledent E., Baltès E. Levetiracetam does not interact with other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41S: 254.
32. May T.W., Rambeck B., Jurgens U. Serum concentrations of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and co-medication. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 690–699. DOI: 10.1097/00007691-200312000-00007. PMID: 14639055.
33. Jarvie D., Mahmoud S.H. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in select populations. *J Pharm Pharm Sci* 2018; 21: 149s–176s. DOI: 10.18433/jpps30081. PMID: 30096051.
34. Barrueto F.Jr., Williams K., Howland M.A. et al. A case of levetiracetam (Keppra) poisoning with clinical and toxicokinetic data. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 881–884. DOI: 10.1081/clt-120016959. PMID: 12507057.
35. Chayasisrobhoh S., Chayasisrobhoh W.V., Tsay C.C. Acute levetiracetam overdose presented with mild adverse events. *Acta Neurol* 2010; 19: 292–295. DOI: 10.1081/clt-120016959. PMID: 21210332.
36. Page C.B., Mostafa A., Saiao A. et al. Cardiovascular toxicity with levetiracetam overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54: 152–154. DOI: 10.3109/15563650.2015.1115054. PMID: 26795744.
37. 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: 1239–1276. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x. PMID: 18397299.
38. Jacob S., Nair A.B. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs RD* 2016; 16: 303–316. DOI: 10.1007/s40268-016-0148-6. PMID: 27766590.
39. Bondareva I. Individualizing antiepileptic therapy for patients. In: R.W. Jelliffe, M. Neely (eds.) *Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications*. Elsevier, 2017: 327–372.
40. Krasowski M.D. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010; 3: 1909–1935. DOI: 10.3390/ph3061909. PMID: 206402233.
41. Leppik I.E., Rarick J.O., Walczak T.S. et al. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: Age effects. *Epilepsia* 2002; 43: 240. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.33301.x.11906508.
42. Jacob S., Nair A.B. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs RD* 2016; 16: 303–316. DOI: 10.1007/s40268-016-0148-6. PMID: 27766590.
43. Johannessen S.I., Battino D., Berry D.J. et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 347–363. DOI: 10.1097/00007691-200306000-00016. PMID: 12766564.
44. Chhun S., Jullien V., Rey E. et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1150–1157. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01974.x. PMID: 19175400.
45. Reimers A., Berg J.A., Burns M.L. et al. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Dev Ther* 2018; 12: 271–280. DOI: 10.2147/DDDT.S154388. PMID: 29467570.
46. Stepanova D., Beran R.G. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other antiepileptic medications (AEMs). *Seizure* 2014; 23: 371–376. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.003. PMID: 24630809.
47. Mathew B.S., Fleming D.H., Thomas M. et al. An initial experience with therapeutic drug monitoring of levetiracetam as reported from a pediatric clinical setting in India. *Neurol India* 2012; 60: 146–149. DOI: 10.4103/0028-3886.96382. PMID: 22626693.
48. Iwasaki T., Toki T., Nonoda Y., Ishii M. The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood levels in children. *Brain Dev* 2015; 37: 773–779. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.11.008. PMID: 25579248.
49. Mink S., Muroi C., Seule M. et al. Levetiracetam compared to valproic acid: plasma concentration levels, adverse effects and interactions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 644–648. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.05.007. PMID: 21703756.
50. Ng Y.T., Hastriter E.V., Cardenas J.F. et al. Intravenous levetiracetam in children with seizures: a prospective safety study. *J Child Neurol* 2010; 25: 551–555. DOI: 10.1177/0883073809348795. PMID: 20413804.
51. Sheinberg R., Heyman E., Dagan Z. et al. Correlation between efficacy of levetiracetam and serum levels among children with refractory epilepsy. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 624–628. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.012. PMID: 25791893.
52. Radtke R.A. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia* 2001; 42: 24–27. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.0420s4024.x. PMID: 11564121.
27. 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: 1239–1276. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x. PMID: 18397299.
28. Patsalos P.N. Anti-epileptic drug interactions. A clinical guide. Guildford, 2005.
29. Hirsch L.J., Arif H., Buchsbaum R. et al. Effect of age and comedication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia* 2007; 48: 1351–1359. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01043.x. PMID: 17573925.
30. Perucca E., Gidal B.E., Baltès E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res* 2003; 53: 47–56. DOI: 10.1016/S0920-1211(02)00250-4. PMID: 12576167.
31. Perucca E., Gidal B.E., Ledent E., Baltès E. Levetiracetam does not interact with other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41S: 254.
32. May T.W., Rambeck B., Jurgens U. Serum concentrations of levetiracetam in epileptic patients: the influence of dose and co-medication. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 690–699. DOI: 10.1097/00007691-200312000-00007. PMID: 14639055.
33. Jarvie D., Mahmoud S.H. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam in select populations. *J Pharm Pharm Sci* 2018; 21: 149s–176s. DOI: 10.18433/jpps30081. PMID: 30096051.
34. Barrueto F.Jr., Williams K., Howland M.A. et al. A case of levetiracetam (Keppra) poisoning with clinical and toxicokinetic data. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 881–884. DOI: 10.1081/clt-120016959. PMID: 12507057.
35. Chayasisrobhoh S., Chayasisrobhoh W.V., Tsay C.C. Acute levetiracetam overdose presented with mild adverse events. *Acta Neurol* 2010; 19: 292–295. DOI: 10.1081/clt-120016959. PMID: 21210332.
36. Page C.B., Mostafa A., Saiao A. et al. Cardiovascular toxicity with levetiracetam overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54: 152–154. DOI: 10.3109/15563650.2015.1115054. PMID: 26795744.
37. 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: 1239–1276. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x. PMID: 18397299.
38. Jacob S., Nair A.B. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs RD* 2016; 16: 303–316. DOI: 10.1007/s40268-016-0148-6. PMID: 27766590.
39. Bondareva I. Individualizing antiepileptic therapy for patients. In: R.W. Jelliffe, M. Neely (eds.) *Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications*. Elsevier, 2017: 327–372.
40. Krasowski M.D. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010; 3: 1909–1935. DOI: 10.3390/ph3061909. PMID: 206402233.
41. Leppik I.E., Rarick J.O., Walczak T.S. et al. Effective levetiracetam doses and serum concentrations: Age effects. *Epilepsia* 2002; 43: 240. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.33301.x.11906508.
42. Jacob S., Nair A.B. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. *Drugs RD* 2016; 16: 303–316. DOI: 10.1007/s40268-016-0148-6. PMID: 27766590.
43. Johannessen S.I., Battino D., Berry D.J. et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 347–363. DOI: 10.1097/00007691-200306000-00016. PMID: 12766564.
44. Chhun S., Jullien V., Rey E. et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam and dosing recommendation in children with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1150–1157. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01974.x. PMID: 19175400.
45. Reimers A., Berg J.A., Burns M.L. et al. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Dev Ther* 2018; 12: 271–280. DOI: 10.2147/DDDT.S154388. PMID: 29467570.
46. Stepanova D., Beran R.G. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other antiepileptic medications (AEMs). *Seizure* 2014; 23: 371–376. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.003. PMID: 24630809.
47. Mathew B.S., Fleming D.H., Thomas M. et al. An initial experience with therapeutic drug monitoring of levetiracetam as reported from a pediatric clinical setting in India. *Neurol India* 2012; 60: 146–149. DOI: 10.4103/0028-3886.96382. PMID: 22626693.
48. Iwasaki T., Toki T., Nonoda Y., Ishii M. The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood levels in children. *Brain Dev* 2015; 37: 773–779. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.11.008. PMID: 25579248.
49. Mink S., Muroi C., Seule M. et al. Levetiracetam compared to valproic acid: plasma concentration levels, adverse effects and interactions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113: 644–648. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.05.007. PMID: 21703756.
50. Ng Y.T., Hastriter E.V., Cardenas J.F. et al. Intravenous levetiracetam in children with seizures: a prospective safety study. *J Child Neurol* 2010; 25: 551–555. DOI: 10.1177/0883073809348795. PMID: 20413804.
51. Sheinberg R., Heyman E., Dagan Z. et al. Correlation between efficacy of levetiracetam and serum levels among children with refractory epilepsy. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 624–628. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.012. PMID: 25791893.
52. Radtke R.A. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia* 2001; 42: 24–27. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.0420s4024.x. PMID: 11564121.

53. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W. et al. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157–1167. DOI: 10.1056/NEJMra035092. PMID: 13679531.
54. Allegaert K., Verbesselt R., van den Anker J.N. et al. Developmental pharmacology: since neonates are not just small adults. *Acta Clin Belg* 2008; 63: 16–24. DOI: 10.1179/acb.2008.003. PMID: 18386761.
55. Fanos V., Yurdakök M. Personalized neonatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 4–6. DOI: 10.3109/14767058.2010.513103. PMID: 20822336.
56. Smits A., Kulo A., de Hoon J.N., Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3119–3146. DOI: 10.2174/1381612811209023119. PMID: 22564304.
57. Spagnoli C., Pisani F. The independent role of neonatal seizures in epilepsy and other long-term neurological outcomes. *Dev Med Child Neurol* 2019 61: 624. DOI: 10.1111/dmcn.14197. PMID: 30762238.
58. Turner M.A. Neonatal drug development. *Early Hum Dev* 2011; 87: 763–768. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.014. PMID: 21925812.
59. Van den Anker J.N. Managing drugs safely. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 73–81. DOI: 10.1016/j.siny.2004.09.005. PMID: 15698972.
60. Broussard L. Small size, big risk: preventing neonatal and pediatric medication errors. *Nurs Womens Health* 2010; 14: 405–408. DOI: 10.1111/j.1751-486X.2010.01580.x. PMID: 20955530.
61. Lins R.L., Otoul C., De Smedt F. et al. Comparison of plasma and saliva concentrations of levetiracetam following administration orally as a tablet and as a solution in healthy adult volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 47–54. DOI: 10.5414/cpp45047. PMID: 17256450.
62. Grim S.A., Ryan M., Miles M.V. et al. Correlation of levetiracetam concentrations between serum and plasma. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 61–66. DOI: 10.1097/00007691-200302000-00009. PMID: 12548146.
63. Patsalos P.N., Berry D.J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 4–29. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31827c11e7. PMID: 23288091.
64. Weinstock A., Ruiz M., Gerard D. et al. Prospective open-label, single-arm, multicenter, safety, tolerability, and pharmacokinetic studies of intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2013; 28: 1423–1429. DOI: 10.1177/0883073813480241. PMID: 23533164.
65. Mian P., Flint R.B., Tibboel D. et al. Therapeutic drug monitoring in neonates: what makes them unique? *Curr Pharm Des* 2017; 23: 5790–5800. DOI: 10.2174/1381612823666170926143820. PMID: 28950825.
66. Allegaert K., Rayyan M., Vanhaesebrouck S. et al. Developmental pharmacokinetics in neonates. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1: 415–428. DOI: 10.1586/17512433.1.3.415. PMID: 24422695.
67. Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use, EMA, December 2004. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/discussion-paper-impact-renal-immaturity-when-investigating-medicinal-products-intended-paediatric_en.pdf
68. Hoseini R., Otukesh H., Rahimzadeh N., Hosseini S. Glomerular function in neonates. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6: 166–172. PMID: 22555478.
69. Beal S.L., Sheiner L.B. NONMEM Users Guide. Part I. Users Basic Guide. San Francisco, 1989.
70. Jelliffe R.W., Schumitzky A., Van Guilder M., Jiang F. User Manual for Version 10.7 of USC*PACK Collection of PC Programs. Los Angeles, 1996.
71. Allegaert K., van de Velde M., van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 30–38. DOI: 10.1111/pan.12176. PMID: 23617305.
72. Smits A., De Cock R.F., Allegaert K. et al. Prospective evaluation of a model-based dosing regimen for amikacin in preterm and term neonates in clinical practice. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 6344–6351. DOI: 10.1128/AAC.01157-15. PMID: 26248375.
73. Young T.E. Therapeutic drug monitoring — the appropriate use of drug level measurement in the care of the neonate. *Clin Perinatol* 2012; 39: 25–31. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.009. PMID: 22341534.
74. Pauwels S., Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child* 2016; 101: 377–381. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305309. PMID: 26803050.
75. Merhar S.L., Schibler K.R., Sherwin C.M. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr* 2011; 159: 152–154. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.057. PMID: 21592494.
76. Sharpe C.M., Capparelli E.V., Mower A. et al. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012; 72: 43–49. DOI: 10.1038/pr.2012.51. PMID: 22495532.
77. Lima-Rogel V., López-López E.J., Medellín-Garibay S.E. et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Clin Pharm Ther* 2017; 1–8. DOI: 10.1111/jcpt.12658. PMID: 29265480.
78. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–590. PMID: 3588043.
79. De Cock R.F., Piana C., Krekels E.H. et al. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(Suppl 1): 5–16. DOI: 10.1007/s00228-009-0782-9. PMID: 20340012.
53. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W. et al. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157–1167. DOI: 10.1056/NEJMra035092. PMID: 13679531.
54. Allegaert K., Verbesselt R., van den Anker J.N. et al. Developmental pharmacology: since neonates are not just small adults. *Acta Clin Belg* 2008; 63: 16–24. DOI: 10.1179/acb.2008.003. PMID: 18386761.
55. Fanos V., Yurdakök M. Personalized neonatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 4–6. DOI: 10.3109/14767058.2010.513103. PMID: 20822336.
56. Smits A., Kulo A., de Hoon J.N., Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3119–3146. DOI: 10.2174/1381612811209023119. PMID: 22564304.
57. Spagnoli C., Pisani F. The independent role of neonatal seizures in epilepsy and other long-term neurological outcomes. *Dev Med Child Neurol* 2019 61: 624. DOI: 10.1111/dmcn.14197. PMID: 30762238.
58. Turner M.A. Neonatal drug development. *Early Hum Dev* 2011; 87: 763–768. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.014. PMID: 21925812.
59. Van den Anker J.N. Managing drugs safely. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 73–81. DOI: 10.1016/j.siny.2004.09.005. PMID: 15698972.
60. Broussard L. Small size, big risk: preventing neonatal and pediatric medication errors. *Nurs Womens Health* 2010; 14: 405–408. DOI: 10.1111/j.1751-486X.2010.01580.x. PMID: 20955530.
61. Lins R.L., Otoul C., De Smedt F. et al. Comparison of plasma and saliva concentrations of levetiracetam following administration orally as a tablet and as a solution in healthy adult volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 47–54. DOI: 10.5414/cpp45047. PMID: 17256450.
62. Grim S.A., Ryan M., Miles M.V. et al. Correlation of levetiracetam concentrations between serum and plasma. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 61–66. DOI: 10.1097/00007691-200302000-00009. PMID: 12548146.
63. Patsalos P.N., Berry D.J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 4–29. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31827c11e7. PMID: 23288091.
64. Weinstock A., Ruiz M., Gerard D. et al. Prospective open-label, single-arm, multicenter, safety, tolerability, and pharmacokinetic studies of intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2013; 28: 1423–1429. DOI: 10.1177/0883073813480241. PMID: 23533164.
65. Mian P., Flint R.B., Tibboel D. et al. Therapeutic drug monitoring in neonates: what makes them unique? *Curr Pharm Des* 2017; 23: 5790–5800. DOI: 10.2174/1381612823666170926143820. PMID: 28950825.
66. Allegaert K., Rayyan M., Vanhaesebrouck S. et al. Developmental pharmacokinetics in neonates. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1: 415–428. DOI: 10.1586/17512433.1.3.415. PMID: 24422695.
67. Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use, EMA, December 2004. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/discussion-paper-impact-renal-immaturity-when-investigating-medicinal-products-intended-paediatric_en.pdf
68. Hoseini R., Otukesh H., Rahimzadeh N., Hosseini S. Glomerular function in neonates. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6: 166–172. PMID: 22555478.
69. Beal S.L., Sheiner L.B. NONMEM Users Guide. Part I. Users Basic Guide. San Francisco, 1989.
70. Jelliffe R.W., Schumitzky A., Van Guilder M., Jiang F. User Manual for Version 10.7 of USC*PACK Collection of PC Programs. Los Angeles, 1996.
71. Allegaert K., van de Velde M., van den Anker J. Neonatal clinical pharmacology. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 30–38. DOI: 10.1111/pan.12176. PMID: 23617305.
72. Smits A., De Cock R.F., Allegaert K. et al. Prospective evaluation of a model-based dosing regimen for amikacin in preterm and term neonates in clinical practice. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 6344–6351. DOI: 10.1128/AAC.01157-15. PMID: 26248375.
73. Young T.E. Therapeutic drug monitoring — the appropriate use of drug level measurement in the care of the neonate. *Clin Perinatol* 2012; 39: 25–31. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.009. PMID: 22341534.
74. Pauwels S., Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child* 2016; 101: 377–381. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305309. PMID: 26803050.
75. Merhar S.L., Schibler K.R., Sherwin C.M. et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr* 2011; 159: 152–154. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.057. PMID: 21592494.
76. Sharpe C.M., Capparelli E.V., Mower A. et al. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life. *Pediatr Res* 2012; 72: 43–49. DOI: 10.1038/pr.2012.51. PMID: 22495532.
77. Lima-Rogel V., López-López E.J., Medellín-Garibay S.E. et al. Population pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Clin Pharm Ther* 2017; 1–8. DOI: 10.1111/jcpt.12658. PMID: 29265480.
78. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–590. PMID: 3588043.
79. De Cock R.F., Piana C., Krekels E.H. et al. The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(Suppl 1): 5–16. DOI: 10.1007/s00228-009-0782-9. PMID: 20340012.

80. Smits A., Kulo A., de Hoon J.N., Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3119–3146. DOI: 10.2174/1381612811209023119. PMID: 22564304.
81. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М., 2003.
82. Pons G., Tréluyer J.M., Dimet J. et al. Potential benefit of Bayesian forecasting for therapeutic drug monitoring in neonates. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 9–14. DOI: 10.1097/00007691-200202000-00002. PMID: 11805715.
83. Eliasson E., Lindh J.D., Malmstrom R.E. et al. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 Suppl 1: 25–32. DOI: 10.1007/s00228-013-1504-x. PMID: 23640185.
84. Jelliffe R.W., Neely M. (eds.) Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications. Elsevier, 2017.

Поступила 12.03.2019
Принята в печать 11.10.2019

80. Smits A., Kulo A., de Hoon J.N., Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound specific observations. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 3119–3146. DOI: 10.2174/1381612811209023119. PMID: 22564304.
81. Sergienko V.I., Jelliffe R., Bondareva I.B. [Applied pharmacokinetics: guidelines and clinical application]. Moscow, 2003. (In Russ.)
82. Pons G., Tréluyer J.M., Dimet J. et al. Potential benefit of Bayesian forecasting for therapeutic drug monitoring in neonates. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 9–14. DOI: 10.1097/00007691-200202000-00002. PMID: 11805715.
83. Eliasson E., Lindh J.D., Malmstrom R.E. et al. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 Suppl 1: 25–32. DOI: 10.1007/s00228-013-1504-x. PMID: 23640185.
84. Jelliffe R.W., Neely M. (eds.) Individualized Drug Therapy for Patients: Basic Foundations, Relevant Software and Clinical Applications. Elsevier, 2017.

Received 12.03.2019
Accepted 11.10.2019

Информация об авторах: Бондарева Ирина Борисовна — д.б.н., проф. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия;

Ивжиц Марина Александровна — врач-клинический фармаколог, зав. отд. клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ г. Москвы», ассистент каф. клинической и общей фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия;

Зырянов Сергей Кенсаринович — д.м.н., проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН»; зам. главного врача по терапии, ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ г. Москвы», Москва, Россия;

Ченкуров Михаил Станиславович — асп. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Россия.

Information about the authors: Irina B. Bondareva, D. Sci. (Biol.), Prof. of the Department of general and clinical pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

Marina A. Ivzhits, clinical pharmacologist, Head, Department of clinical pharmacology, City Clinical Hospital No. 24; assistant, Department of general and clinical pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

Sergey K. Zyryanov, D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of general and clinical pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy chief doctor of therapy, City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia;

Mikhail S. Chenkurov, postgraduate student, Department of general and clinical pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia.