

СПЕЦІАЛЬНИЙ ЗВІТ**Лікування нападів у новонароджених: Настанови та рекомендації на основі консенсусу — Спеціальний звіт Робочої Групи МПЕЛ з неонатальних нападів**

Ronit M. Pressler^{1,2} | Nicholas S. Abend³ | Stéphan Auvin⁴ | Geraldine Boylan^{5,6} | Francesco Brigo^{7,8} | Maria Roberta Cilio⁹ | Linda S. De Vries¹⁰ | Maurizio Elia¹¹ | Alberto Espeche¹² | Cecil D. Hahn¹³ | Terrie Inder¹⁴ | Nathalie Jette¹⁵ | Angelina Kakooza-Mwesige¹⁶ | Silke Mader¹⁷ | Eli M. Mizrahi¹⁸ | Solomon L. Moshé^{19,20} | Lakshmi Nagarajan²¹ | Iris Noyman^{22,23} | Magda L. Nunes²⁴ | Pauline Samia^{25,26} | Eilon Shany²⁷ | Renée A. Shellhaas²⁸ | Ann Subota¹⁵ | Chahnez Charfi Triki²⁹ | Tammy Tsuchida³⁰ | Kollencheri Puthenveetil Vinayan³¹ | Jo M. Wilmschurst³² | Elissa G. Yozawitz¹⁹ | Hans Hartmann³³

Correspondence

Ronit M. Pressler, Clinical Neuroscience, UCL–GOS Institute of Child Health and Department of Clinical Neurophysiology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK.
Email: r.pressler@ucl.ac.uk

Анотація

Напади є поширеним явищем у новонароджених, але існує істотна варіабельність в лікуванні нападів. Робоча група з питань новонароджених Міжнародної Протиепілептичної Ліги (МПЕЛ) розробила рекомендації, засновані на доказах, медикаментозного лікування у новонароджених відповідно до стандартів МПЕЛ. Було сформульовано шість пріоритетних питань, проведено систематичний огляд літератури та мета-аналіз, а результати було представлено відповідно до стандартів PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - бажані звітні елементи для систематичних оглядів і мета-аналізів) 2020 року. Оцінку упередженості проводили за допомогою Кокранівського інструменту, а ризик упередженості в нерандомізованих дослідженнях втручання оцінювали за допомогою ROBINS-I. Якість доказів оцінювали за допомогою системи класифікацій, оцінки, розробки і експертизи рекомендацій (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)). Якщо доказів було надано недостатньо, то експертну думку отримували за допомогою методології консенсусу Delphi. Сила рекомендацій була визначена відповідно до інструменту розробки клінічних настанов Міжнародної Протиепілептичної Ліги (МПЕЛ). Було визначено шість основних рекомендацій. По-перше, фенобарбітал повинен бути препаратом першої лінії протинападкових препаратів (ПНП) (рекомендації, засновані на доказах) незалежно від етіології (експертний консенсус), за винятком випадків, коли каналопатія ймовірно є причиною судом (наприклад, наявність в анамнезі судом в родині), в даному випадку слід застосувати фенітоїн або карбамазепін. По-друге, серед новонароджених із нападами, які не відповідають на ПНП першого ряду, фенітоїн, леветирацетам, мідазолам або лідокаїн можна використовувати як ПНП другого ряду (експертний консенсус). У новонароджених із серцевими розладами віддавати перевагу леветирацетаму серед ПНП другої лінії (експертний консенсус).

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

По-третє, після припинення гострих спровокованих нападів без ознак епілепсії у новонароджених, ПНП слід припинити перед випискою додому, незалежно від результатів магнітно-резонансної томографії або електроенцефалографії (експертний консенсус). По-четверте, терапевтична гіпотермія може зменшити тривалість нападів у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (рекомендація, заснована на доказах). По-п'яте, лікування нападів у новонароджених (включаючи електроенцефалографічні напади) досягаючи зменшення їх тривалості може покращувати прогноз (згода експертів). По-шосте, можна використовувати піридоксин у новонароджених із клінічними проявами вітамін В6-залежної епілепсії та нападів, які не реагують на ПНП другого ряду (згода експертів). Додаткові міркування включають стандартизований шлях лікування судом у новонароджених у кожному відділенні для новонароджених та інформування батьків/опікунів про діагноз судом і варіанти початкового лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА

Протинападкові препарати; Delphi; епілепсія; настанова, заснована на доказах; новонароджений; спровоковані напади.

1. ВСТУП

Напади є найпоширенішою неврологічною невідкладною ситуацією в період новонародженості. Більшість нападів у немовлят є гострими спровокованими (або симптоматичними), які зазвичай пов'язані з гіпоксично-ішемічним ураженням головного мозку, внутрішньочерепним крововиливом, артеріальним ішемічним інсультом або внутрішньочерепною інфекцією.¹⁻³

У 10%–15% немовлят напади є проявом неонатальної епілепсії, зазвичай спричиненою кортикальними мальформаціями, генетичними дефектами або вродженими порушеннями обміну речовин.⁴⁻⁶ Класифікація епілептичних синдромів, що виникають у новонароджених і немовлят Міжнародної Протиепілептичної Ліги (МПЕЛ) 2022 року розглядає етіологічно-специфічні епілептичні синдроми.⁷

Електроенцефалографія (ЕЕГ) необхідна для діагностики нападів, оскільки більшість нападів у новонароджених не мають клінічних проявів (лише електрографічні),⁸ і диференціювати напади від інших аномальних рухів складно.¹⁰ Крім того, лікування протинападковими препаратами (ПНП) може призводити до електроклінічного розщеплення, коли клінічні прояви зупиняються, а електрографічні напади продовжуються.^{8,11,12} Моніторинг ЕЕГ за допомогою стандартного відео-ЕЕГ (вЕЕГ) рекомендується для ідентифікації судом у новонароджених за множинними клінічними практичними рекомендаціями та заявами консенсусу,^{2,13-15} а також у клінічних випробуваннях з контролю нападів у новонароджених.¹⁶ У клінічному середовищі амплітудно-інтегрована ЕЕГ (аЕЕГ) може використовуватися додатково до або за відсутності доступу до вЕЕГ, хоча визнано, що чутливість та специфічність аЕЕГ не досить сталі, і тому її не можна рекомендувати як основний метод для виявлення нападів.¹⁷

Існують суттєві розбіжності в клінічній практиці щодо контролю нападів у новонароджених.¹⁸⁻²¹ Остання міжнародна настанова щодо лікування спадів у новонароджених була опублікована у 2011 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародною протиепілептичною Лігою (МПЕЛ) та Міжнародним бюро з епілепсії (МБЕ), в яку входили статті до 2008 року.¹³ Цей документ був призначений для лікарів, що працюють у широкому спектрі медичних установ, і був розроблений на основі всіх опублікованих досліджень (включаючи рандомізовані контрольовані дослідження [РКД], квазі-РКД та спостережні дослідження) у новонароджених, вчасно та передчасно народжених немовлят з клінічними та/або електрографічними нападами у перші 28 днів життя. За останнє десятиліття з'явилися нові докази щодо лікування нападів у новонароджених, що потребує оновлення заснованих на доказах рекомендацій щодо лікування судом у доношених і недоношених новонароджених..

Основні тези

- У цій статті представлені рекомендації та настанови Міжнародної Протиепілептичної Ліги щодо лікування нападів у новонароджених.
- Група, яка створювала клінічні практичні настанови складалася з міжнародного колективу експертів, включаючи неврологів, неонатологів, педіатрів, епілептологів та представника батьків.
- Рекомендації базуються на систематичному огляді та експертному консенсусі за методологією Delphi у випадку недостатньої кількості доказів.
- Рекомендації включають вибір медикаментів першої та другої лінії, тривалість лікування, ефект терапевтичної гіпотермії на судоми та використання піридоксину.

Ця стаття пропонує настанову та рекомендації на основі консенсусу щодо шести пріоритетних питань, пов'язаних з контролем нападів у новонароджених: (1) протинападкові препарати першої лінії, (2) протинападкові препарати другої лінії, (3) тривалість лікування протинападковими препаратами, (4) вплив терапевтичної гіпотермії на тривалість нападів у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ), (5) вплив лікування електрографічних нападів на прогноз, та (6) використання піридоксину. Ці рекомендації призначені для лікарів, які здійснюють догляд та лікування новонароджених з нападами, включаючи неонатологів, педіатрів-неврологів, педіатрів та працівників фармацевтичної галузі. Рекомендації щодо невідкладної терапії новонароджених з нападами, включаючи ідентифікацію та лікування інших етіологічних чинників, на які можна впливати, (наприклад, гіпоглікемія, гіпонатріємія), іншими агентами, не тільки ПЕП, не внесені в цю директиву, оскільки розглядалися в попередніх документах ВООЗ/МПЕЛ.^{13,22}

2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1 Робоча група з клінічних практичних рекомендацій

Педіатрична комісія МПЕЛ виявила потребу в оновленні оригінальних рекомендацій щодо нападів у новонароджених, опублікованих в 2011 році.¹³ У відповідь виконавчий комітет МПЕЛ створив у 2017 році робочу групу з клінічних практичних рекомендацій (КПР), до складу якої увійшли 27 членів робочої групи з питань новонароджених, включаючи 19 дитячих неврологів і клінічних нейрофізіологів і трьох

неонатологів, які представляють усі регіони МПЕЛ, два методисти, один представник батьків та два старші радники. П'ятнадцять членів заявили про відсутність конфлікту інтересів, шість членів заявили про непов'язані конфлікти інтересів, а також ще шість членів заявили про пов'язані конфлікти інтересів. Загалом 78% робочої групи КІР не мали конфлікту інтересів. Представників фармацевтичної та медичної промисловості не було. Розробка настанови дотримувалася довідника та інструментарію МПЕЛ.²³

2.2 Пріоритетні питання

Було сформульовано шість пріоритетних питань відповідно до формату PICO (вибірка, інтервенція, порівняння та результати). Питання стосувалися ПНП першої лінії, ПНП другої лінії, тривалості лікування проти нападами препаратами, впливу терапевтичної гіпотермії на тривалість нападів у новонароджених з ГІЕ (Гіпоксично-ішемічною енцефалопатією), впливу лікування електрографічних нападів на прогноз (нейророзвиток та епілепсія), та прийому піридоксину. Стосовно ефективності, то були включені лише дослідження з ЕЕГ підтвердженими нападами, щоб зменшити ризик включення подій, що не є справжніми епілептичними нападами (тобто виключення інших пароксизмальних подій).^{2,16}

2.3 Системний огляд

Протокол системного огляду був зареєстрований у PROSPERO (CRD42017071825), а результати були повідомлені відповідно до стандартів PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020.²⁴ Були проведені пошуки в базах даних MEDLINE, Embase та Cochrane Central Register of Controlled Trials. Включали як ключові слова, так і терміни MeSH. В додатку S1 наведено стратегії пошуку для кожної бази даних. Пошук був обмежений сімома мовами (англійська, французька, італійська, німецька, іспанська, голландська, португальська) та охоплював період з 2008 по 2020 рік, а також 131 раніше опубліковане джерело з попередньої систематичної перевірки в 2011 році.¹³ Оскільки терапевтична гіпотермія не була включена в 2011 році в рекомендації, пошуки стосовно досліджень щодо впливу терапевтичної гіпотермії на тривалість нападів у новонароджених з ГІЕ охоплювали період з 2004 по 2020 рік. Пошук був обмежений лише даними про людей. Кейс-звіти про менше як п'ять новонароджених та конференційні тези були виключені. Оглядові статті збиралися лише для того, щоб переконатися, що не були пропущені ключові посилання. Перше дослідження було проведене 14 серпня 2017 року, а друге дослідження повторено 28 червня 2020 року; таким чином, всі відповідні статті до червня 2020 року були включені в цю перевірку. Всі тези та повнотекстові статті були рецензовані двома членами робочої групи незалежно один від одного, залучаючи третього рецензента для вирішення розбіжностей. Форми екстракції даних для всіх пріоритетних питань були розроблені та піддані пробному тестуванню членами робочої групи.

2.4 Оцінка доказів (GRADE)

Дослідження, які відповідають критеріям включення та вважаються відповідними для пріоритетного питання, були включені для подальшої оцінки. Ризик зміщення оцінювали за допомогою інструменту Кокранівського ризику зміщення (для РКД) і ризику зміщення в нерандомізованих дослідженнях – втручань (ROBINS-I) (для досліджень, не пов'язаних з РКД).^{25, 26} Оцінка якості рекомендацій за методом GRADE застосовувалася до питань щодо ПНП першої лінії, ПНП другої лінії, та впливу терапевтичної гіпотермії на тривалість нападів, щоб оцінити якість доказової бази як високу, помірну, низьку або дуже низьку. Рейтинг якості підвищувався або знижувався на основі факторів, які могли вплинути на якість доказів, відповідно до методу GRADE.^{26, 27} Для залиш-

кових питань (тривалість застосування ПНП, вплив лікування електрографічних нападів на прогноз та прийом піридоксину), були виявлені лише неконтрольовані дослідження, тому якість доказів була оцінена як дуже низька.

2.5 Консенсус за методикою Delphi

Якщо не було отримано жодних доказів або їх було недостатньо з РКД, то експертну думку здобували за допомогою методу Delphi.²⁸ Крім того, питання, які стосуються конкретних сценаріїв та додаткових важливих аспектів у шляхах лікування та підтримки батьків, були включені в процес узгодження за методикою Delphi. Оскільки вони були включені без систематичного огляду, їх було додано як міркування, а не рекомендації. Твердження щодо пріоритетних питань були складені підгрупою, яка складалася з семи дитячих неврологів, одного неонатолога та одного методиста. Усі члени робочої групи, за винятком методистів і представника батьків, були запрошені відповісти на анонімний онлайн-опитувальник (Survey Monkey), що забезпечило участь медичних фахівців з відповідних спеціальностей (дитяча неврологія, епілептологія, клінічна нейрофізіологія та неонатологія) з усіх регіонів МПЕЛ. Кожна заява оцінювалася за допомогою п'ятибальної шкали Лікерта (повністю згоден, в основному згоден, частково згоден, в основному не згоден, абсолютно не згоден). Узгодження було досягнуто, коли було досягнуто принаймні 66% згоди (повністю згоден або в основному згоден) або незгоди (в основному не згоден або абсолютно не згоден). Процес узгодження за методикою Delphi складався з п'яти раундів опитування.

2.6 Сила рекомендацій та рівень погодження

Сила рекомендацій визначалася згідно з методикою GRADE та інструментом розробки клінічно практичних рекомендацій МПЕЛ.²³ Окрім якості доказової бази, розглядалися клінічні переваги та шкоди призначення. Якщо якість доказів згідно з GRADE була принаймні помірною, то сила рекомендацій вважалася «сильною». Якщо застосовувати GRADE не було можливо, але метод Delphi видавав згоду більше 66%, то рекомендація була зроблена на підставі методу Delphi. Згода вважалася «високою» (>75% згода) або «помірною» (66%–75% згода).

3. РЕЗУЛЬТАТИ

Всього було ідентифіковано 556 досліджень, які були віднесені до пріоритетних питань і пройшли повний текстовий огляд (Рис 1). Дослідження були виключені через те, що то були конференційні тези (n=35), через те, що діагноз нападів у новонароджених не був підтверджений ЕЕГ (n=212), або через те, що повний текстовий огляд показав, що надана інформація не стосувалася пріоритетних питань (n=136). Решта 218 досліджень стосувалися одного або декількох пріоритетних питань. Щодо пріоритетних питань 1, 2 та 5, було ідентифіковано одне або кілька рандомізованих контрольованих досліджень, і методика GRADE могла бути використана для оцінки доказів щодо цих пріоритетних питань (Таблиця S1). Таблиця S1 надає ризик упередженості для пріоритетних питань 1 і 2. Також методика GRADE не можна було застосувати для пріоритетних питань 3, 4 і 6. Метод Delphi включав 21 твердження, і було досягнуто консенсусу для 10 тверджень (таблиця 2A, B). Доказові рекомендації стосувалися пріоритетних питань 1 і 4, а рекомендації засновані на консенсусі підійшли для інших пріоритетних питань. Відповідно до посібника та інструментарію МПЕЛ, рукопис було поширено через веб-сайт МПЕЛ для загального коментаря протягом 4-х тижнів.²³ Всі коментарі були розглянуті і, якщо вони вважалися відповідними рекомендаціям групи розробників, то були включені до остаточних рекомендацій.

4. РЕКОМЕНДАЦІЇ

4.1 Рекомендація 1: Перша лінія ПНП

Доказова рекомендація:

У новонароджених з нападами, що потребують протинападкових (протиепілептичних) препаратів, фенобарбітал має бути першою лінією ПНП.

Сила рекомендації: Помірна.

Рекомендації на основі консенсусу:

Фенобарбітал має бути першою лінією ПНП незалежно від етіології (включаючи ГІЕ, інсульт і крововилив).

Рівень узгодження: Високий.

Якщо каналопатія є ймовірною причиною нападів підтверджена сімейним анамнезом, тоді феноїтоїн або карбамазепін (блокатор натрієвого каналу) можуть бути першою лінією ПНП

Рівень узгодження: Високий.

Питання 1: Якому ПНП першої лінії надають перевагу у новонароджених із нападами, які потребують фармакологічного лікування (зокрема, щодо припинення нападів та уникнення побічних реакцій)?

РІСО: Таблиця 1

Огляд результатів:

- Дослідження надані для повного текстового огляду: 46
- Дослідження, включені після повного текстового огляду: 11 (два РКД, три перспективні спостереження, шість ретроспективних)
- Дослідження, проаналізовані за допомогою GRADE: 2
- Рівень доказів за GRADE: помірної до низької якості (Таблиця S1a)

Делфі: **Рисунок 2A**

Сорок шість досліджень оцінювали протинападкові препарати першої лінії для лікування нападів у новонароджених і були відібрані для повного текстового огляду. Найбільш поширеною причиною для виключення досліджень були клінічні напади без використання ЕЕГ та оцінки реакції на терапію (див. Рис 1).

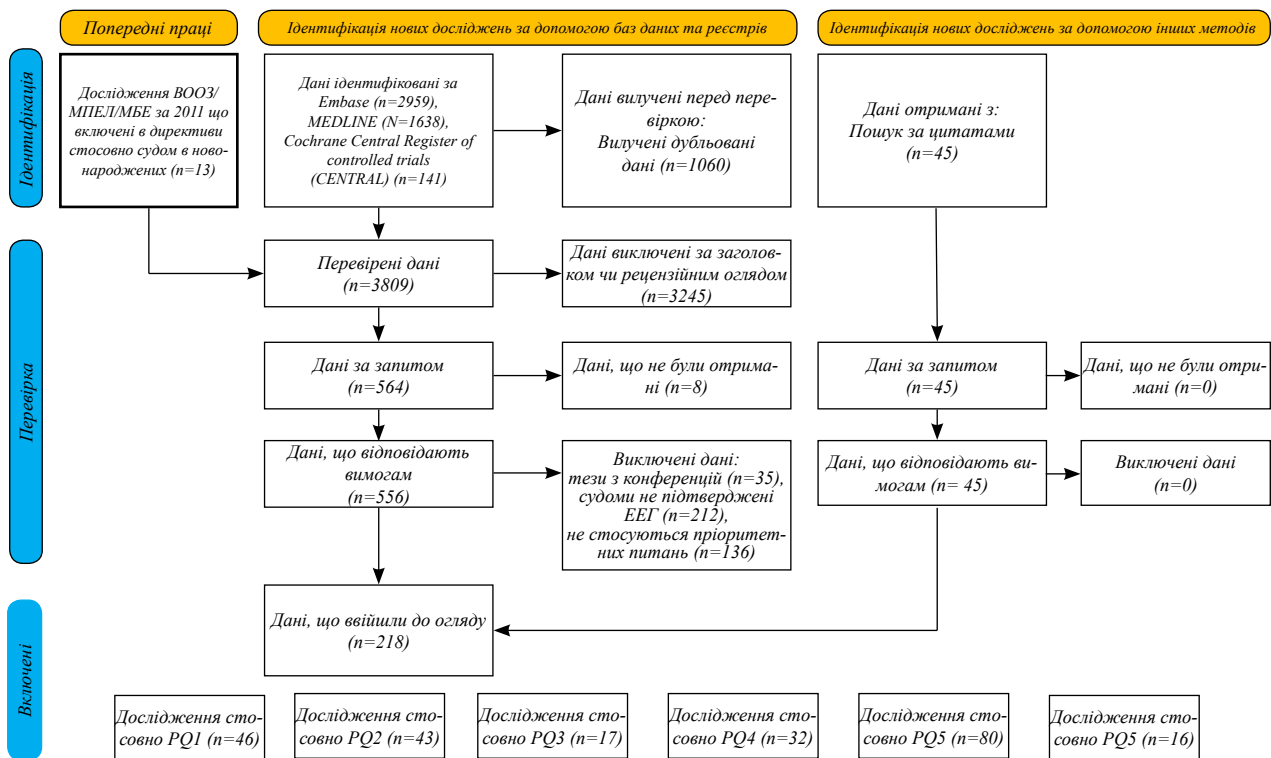


Рисунок 1. Діаграма систематичної перевірки PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020. ЕЕГ, електроенцефалографія; МБЕ, Міжнародне бюро з епілепсії; МПЕЛ, Міжнародна протиепілептична Ліга, ПП, пріоритетне питання, ВООЗ, Всесвітня організація охорони здоров'я.

Плацебоконтрольованих досліджень не було. Включено одинадцять досліджень (Таблиця S2a), які оцінювали фенобарбітал,^{12,29-36} феноїтоїн³³ та леветирацетам^{30,34,37,38} як медикаменти першої лінії для лікування нападів у новонароджених. Загалом фенобарбітал був найбільш широко використовуваним антиепілептичним засобом першої лінії у новонароджених та передчасно народжених дітей з нападами, з різною відповіддю на лікування.^{29,34} Оскільки майже в усіх дослідженнях неонатального періоду використовувався феноїтоїн, а не фосфеноїтоїн, і останній є малодоступний, ми посилаємося на феноїтоїн у більшості цих рекомендацій.

Два РКД були включені в аналіз GRADE (таблиця S2a).^{33,34} Перше дослідження оцінювало ефективність фенобарбіталу

та феноїтоїну для лікування нападів у доношених і недоношених новонароджених з різною етіологією.³³ Включення до дослідження вимагало підтвердження нападів за допомогою ЕЕГ, а ефективність оцінювалася за допомогою моніторингу ЕЕГ. Дозування обох ПНП коригувалося на основі рівнів плазми, але фактичне дозування не було вказано. Основним результатом було повне припинення нападів протягом 24 годин. Напади були контрольовані за допомогою фенобарбіталу в 13 з 30 (43%) і феноїтоїну у 13 з 29 (45%) новонароджених.

Таблиця 1. Пріоритетне питання за форматом PICO

Пріоритетне запитання	Вибірка	Призначення	Метод порівняння	Результат
1. Який є найефективніший ПНП першої лінії у новонароджених з судомою, які потребують фармакологічного лікування (зокрема щодо припинення нападів та побічних ефектів)?	Новонароджені з EEG підтвердженими нападами	Фармакологічне лікування: фенобарбітал, фенітоїн, леветирацетам, мідазолам, лоразепам	Немає або інше фармакологічне лікування	Припинення нападів
2. Який ПСП з другої лінії є найефективнішим у новонароджених (зокрема стосовно припинення нападів і відсутності побічних ефектів)?	Новонароджені із нападами, що не відповідають на лікування першої лінії	Медикаментозне лікування: фенобарбітал, фенітоїн, леветирацетам, мідазолам, лідокаїн, лоразепам, топірамат, карбамазепін	Немає або інше фармакологічне лікування	Припинення нападів
3. Чи покращить продовження прийому ПНП розвиток нервової системи та зменшить ризик розвитку подальшої епілепсії?	Новонароджені після припинення нападів	Медикаменти відмінні	Продовження прийому препаратів	Розвиток нервової системи та розвиток епілепсії
4. Чи зменшує терапевтична гіпотермія тривалість судом у новонароджених із ГПЕ?	Новонароджені з ГПЕ	Терапевтична гіпотермія	Новонароджений з ГПЕ, до якого не застосовують терапевтичну гіпотермію	Показники тривалості на EEG (хв/год)
5. Чи пов'язана редукція екстроклінічних і/або електрографічних нападів у новонароджених з покращенням результату життєдіяльності (нейророзвиток, редукція подальшого розвитку епілепсії)?	Новонароджені з нападами	Ефективне лікування електрографічних нападів у новонароджених	Відсутнє або неефективне лікування електрографічних нападів	Невідомий або поганий результат нейророзвитку, включаючи епілепсію
6. Для новонароджених з судомою, чи є ефективним та безпечним застосування піридоксину?	Новонароджені з судомою, які не реагують на ПНП або інше лікування та EEG результати, що свідчать про вітамін В6-залежну епілепсію	Додаткове лікування піридоксину або піридоксаль 5'-фосфатом	Без лікування	Припинення нападів, безпека та нейророзвиток

Абревіатури: ПНП, протинападіві препарати; EEG, електроенцефалографія; ГПЕ, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; PICO, вибірка, призначення, порівняльні групи та результати.

Не виявлено різниці у ефективності між фенобарбіталом та фенітоїном як першою лінією лікування (відносний ризик [RR] = .97, довірчий інтервал [CI] = .54–1.72). Рівень доказів було знижено до низької якості через спотворюючі фактори (Таблиця S1). Друге дослідження оцінювало ефективність фенобарбіталу та леветирацетаму для лікування нападів у передчасно народжених з гетерогенними етіологіями.³⁴ Приступи оцінювалися за допомогою моніторингу ЕЕГ для визначення придатності та ефективності. Аналіз ефективності включав 83 новонароджених, а дані про безпеку аналізували 106 новонароджених в процесі лікування. Початкова доза складала 20 мг/кг для фенобарбіталу та 40 мг/кг для леветирацетаму. Новонароджені, в яких не припинялися напади (оцінювалися кожні 15 хв), отримували додаткові 20 мг/кг фенобарбіталу або додаткові 20 мг/кг леветирацетаму. Основним результатом було припинення нападів на ЕЕГ протягом 15 хв і стійка відсутність судом на ЕЕГ протягом 24 годин після інфузії. Напади у новонароджених були контрольовані за допомогою фенобарбіталу у 24 з 30 (80%) та леветирацетаму у 15 з 53 (28%). Фенобарбітал був ефективніший за леветирацетам як медикament першої лінії лікування (RR = .35, 95% CI = .22–.56). Рівень доказів був помірної якості (Таблиця S1). Немає досліджень, які оцінювали б ефективність протинападкових медикamentів стосовно етіології гострих симптоматичних нападів.

Дев'ять досліджень (контрольованих та спостережних) не повідомляли про виникнення побічних реакцій, а дев'ять інших вказували на те, що побічних реакцій не спостерігалося під час прийому фенобарбіталу, фенітоїну або леветирацетаму (див. Таблицю S2a). Одне РКД із фенобарбіталом та фенітоїном показало, що побічні реакції не спостерігалися.³³ Тільки одне дослідження із фенобарбіталом та леветирацетамом використовувало стандартизовані таблиці побічних реакцій, і воно продемонструвало, що існує тенденція виникнення гіпотензії при прийомі фенобарбіталу (17%) у порівнянні з леветирацетамом (5%).³⁴

Для визначення того, чи має етіологія нападів впливати на вибір ПНП першої лінії, було проаналізовано ще п'ять додаткових питань за допомогою методу Delphi (див. Рис 2). Результати показали, що 78% відповідачів повністю чи в основному погодилися з тим, що незалежно від припущеної етіології нападу (ГІЕ, інсульт, крововилив), фенобарбітал має бути ПНП першої лінії. Крім того, 91% відповідачів повністю чи в основному погодилися з тим, що якщо розглядати самообмежену сімейну неонатальну епілепсію (каналопатію, викликану патогенними варіантами генів KCNQ2 або KCNQ3)^{7,39} як етіологію через позитивний сімейний анамнез, то фенітоїн або карбамазепін (блокатори натрієвих каналів) мають бути ПНП першої лінії.

4.2 Рекомендація 2: ПНП другої лінії

Рекомендації на основі консенсусу:

У новонароджених з нападами, які не реагують на медикamenti першої лінії лікування, фенітоїн або леветирацетам можуть бути використані як протинападкові препарати для більшості етіологій (ГІЕ, інсульт або крововилив). Інші можливі варіанти включають мідазолам або лідокаїн.

Рівень згоди: **помірний**.

Якщо каналопатія підозрюється як етіологія судом через клінічні або ЕЕГ-ознаки, тоді блокувальник натрієвого каналу може бути використаний як протинападковий препарат другої лінії. Це може бути фенітоїн або карбамазепін, залежно від клінічного стану новонародженого (критично хворий або здоровий), регіональної доступності ПНП та моніторингу рівня препарату.

Рівень згоди: **високий**.

У новонароджених з порушеннями серцевого ритму леветирацетам може бути обраним препаратом другої лінії.

Рівень згоди: **помірний**.

Питання 2: Якому ПСП другої лінії надають перевагу для новонароджених із нападами, які потребують фармакологічного лікування (зокрема, щодо припинення нападів та уникнення побічних ефектів)?

РІСО: Таблиця 1

Огляд результатів:

Дослідження, призначені для повного текстового огляду: 43

Дослідження, включені після повного текстового огляду: 22 (три контрольованих випадки, п'ять перспективних спостережень, 14 ретроспективних)

Дослідження, проаналізовані за допомогою GRADE: 3
Рівень доказової бази за GRADE: Дуже низький рівень якості (Таблиця S1)

Delphi: Рисунок 2A,B

Часто напади виявляються реіфрактерними до лікування першою лінією протинападкових препаратів (ПНП), що в свою чергу призводить до застосування другої лінії ПНП. Сорок три дослідження стосувалися теми другої лінії лікування неонатальних нападів і були відібрані для повного текстового огляду (Таблиця S2b). Не було плацебоконтрольованих досліджень.

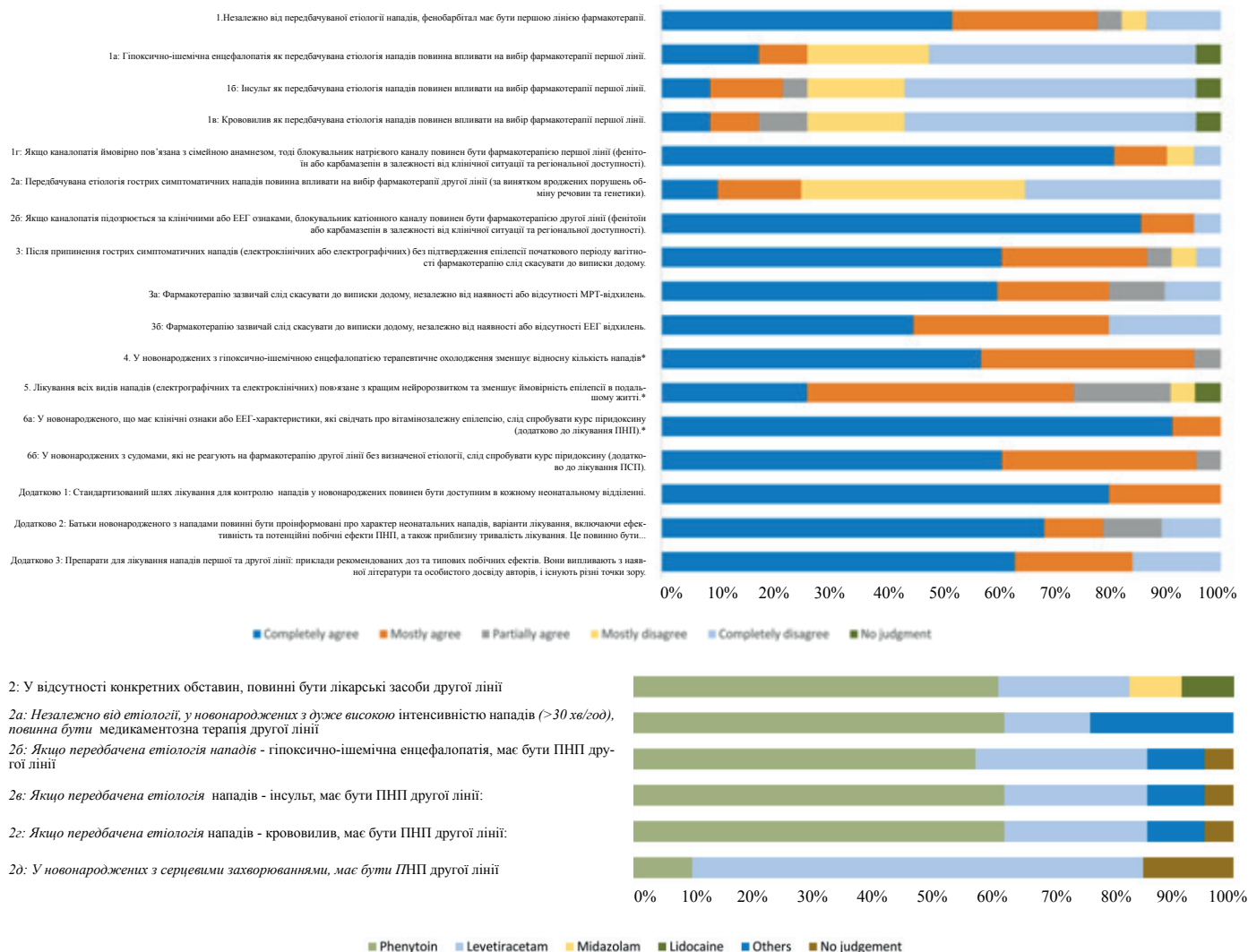


Рисунок 2 Результати за методом Delphi з використанням шкали Лікерта з п'ятьма пунктами з двома типами тверджень. (А) Загальні результати для всіх тверджень типу А (твердження погодження або незгоди). (Б) Загальні результати для всіх висловлювань типу В (вибір конкретного протинападного препарату). ПНП, протинападний препарат; EEG, електроенцефалографія; МРТ, магнітно-резонансна томографія. *Узгодження в експертній групі (>66% згоди).

Крім того, всі дослідження ПНП другої лінії мали додатковий дизайн, оскільки після застосування ПНП першої лінії не було фази виведення, і часто обидва препарати застосовувалися одночасно. Двадцять два дослідження були включені, і вони оцінювали леветирацетам, фенобарбітал^{34, 40-44}, фенітоїн^{29,30,33,45}, мідазолам⁴⁶⁻⁵¹, лідокаїн^{46,48,51-54}, клоназепам⁴⁶, буметанід⁵⁵, топірамаг⁵⁶, паралдегід²⁹, діазепам²⁹ та карбамазепін^{45,57}. Була значна розбіжність у методах досліджень, включаючи критерії результатів з великою варіабельністю ефективності в межах однакових досліджень одного ПНП.

Три рандомізовані контрольовані дослідження оцінили фенітоїн, мідазолам, леветирацетам та/або лідокаїн як другу лінію ПНП.^{33,34,46} Одне дослідження оцінило другу лінію терапії у новонароджених з нападами, які продовжувалися після фенобарбіталу або фенітоїну.³³ В цьому дослідженні фенобарбітал та фенітоїн відповідали критеріям успішності першої лінії ПНП в 13 з 30 (43%) та 13 з 29 (45%) відповідно. Додавання іншого ПНП через тривалість нападів було наслідком контролю судом у 5 з 13 (39%) новонароджених з фенобарбіталом та 4 з 15 (27%) новонароджених з фенітоїном. Не було виявлено різниці у ефективності між фенобарбіталом та фенітоїном як ПНП другої лінії (RR=1.44, 95% CI = 0.49–4.27), але обсяг вибірки був невеликим. Друге дослідження оцінило другу лі-

нію терапії у новонароджених з нападами, які продовжувалися після фенобарбіталу або леветирацетаму.³⁴ Фенобарбітал та леветирацетам задовольняли критерії успішності (частково зі збільшенням дози) у 24 з 30 (80%) немовлят та у 15 з 53 (28%) немовлят як ПНП першої лінії.

Додавання іншого ПНП через постійні судоми супроводжувалося лікуванням нападів у 20 з 37 (54%) новонароджених фенобарбіталом і в одного з шести (17%) новонароджених леветирацетамом. Не було різниці в ефективності між фенобарбіталом і леветирацетамом як ПНП другої лінії (BP = 0,31, 95% ДІ = 0,05–1,89). У третьому дослідженні оцінювали ПНП другої лінії у новонароджених із нападами, що зберігалися після прийому фенобарбіталу.⁴⁶ Напади контролювалися лідокаїном у трьох із п'яти новонароджених та мідазоламом у жодного з трьох новонароджених. Суттєвої різниці не було в ефективності між лідокаїном і мідазоламом як ПНП другої лінії (BP=4,67, 95% ДІ = 0,32–68,03), але розмір вибірки був невеликим. Багато досліджень не розглядали побічні явища,^{30,44,46-49,51} тоді як деякі дослідження показали, що побічних явищ не спостерігалося.^{33,40-43,45,57} Лише два РКД використовували систематичний підхід до оцінки побічних явищ під час оцінки фенобарбіталу проти леветирацетаму 34 та буметаніду 55 (таблиця S2b).

Рівень якості доказів був дуже низьким щодо ПНП другої лінії через неточність оцінок, через дуже невелику кількість пацієнтів; отже, два включені РКД не були достатньо інформативними. Таким чином, експертний висновок був отриманий за допомогою методу Delphi. Зокрема, ми оцінили, чи слід застосовувати фенобарбітал, фенітоїн, леветирацетам, мідазолам або лідокаїн після відсутності або недостатньої відповіді на ПНП першої лінії, і чи на вибір ПНП другої лінії має впливати етіологія нападів (ГІЕ, інсульт, кроволив, каналопатія) або супутня патологія (серцеві розлади; рис. 2А, В). Незважаючи на те, що експерти дійшли згоди щодо того, які ПНП можна використовувати як другу лінію (фенітоїн, леветирацетам, мідазолам або лідокаїн), не було згоди щодо того, який із них найкращий. Три раунди опитування не дали згоди щодо вибору ПНП другої лінії, хоча перевагу віддавали фенітоїну (61%) і леветирацетаму (22%) порівняно з мідазоламом або лідокаїном (кожен по 8,5%). Таким чином, ми дійшли висновку, що всі чотири ПНП можуть розглядатися як ПНП другої лінії для більшості етіологій (ГІЕ, інсульт або кровотеча). Проте було досягнуто згоди, що фенітоїн або карбамазепін (блокатори натрієвих каналів) можуть використовуватися для новонароджених з імовірною каналопатією. Клінічні ознаки, що вказують на наявність каналопатії, включають відсутність іншої етіології нападів, тонічний або послідовний тип нападів, з або без енцефалопатії, нормальне ультразвукове та/або магнітно-резонансне зображення (МРТ) і певні ознаки ЕЕГ.^{7,15} За відсутності позитивного сімейного анамнезу історії каналопатії, експерти погодилися, що фенобарбітал слід призначати як ПНП першої лінії, щоб уникнути непотрібної затримки лікування (>95% повністю або переважно погоджено). Примітно, що збільшення частоти нападів може виникнути у відповідь на блокатори натрієвих каналів при рідкісних каналопатіях, які починаються в період новонародженості (тобто варіанти SCN1A із втраченою функцією), у цьому випадку їх слід припинити або уникати, якщо мутація відома. Крім того, було досягнуто консенсусу щодо того, що леветирацетаму слід надавати перевагу новонародженим із серцевими розладами через потенційну кардіотоксичність фенітоїну та лідокаїну (75% повністю або переважно погоджено; Рисунок 2А).

4.3 | Рекомендація 3: Тривалість лікування ПНП

Рекомендації на основі консенсусу:

Після припинення гострих спровокованих нападів (електроклінічних або електрографічних) без ознак епілепсії у новонароджених, ПНП слід припинити перед випискою додому, незалежно від результатів МРТ чи ЕЕГ.

Рівень згоди: **Високий**.

Питання 3: Чи покращить продовження ПНП результати розвитку нервової системи та зменшить ризик розвитку наступної епілепсії?

РІСО: Таблиця 1

Огляд результатів:

- Дослідження, призначені для повного текстового огляду: 17
- Дослідження, включені після повного текстового огляду: 3 (нуль РКД, одне обсерваційне проспективне дослідження,

два ретроспективних дослідження)

- Дослідження, проаналізовані за методом GRADE: 0
- Рівень доказовості від GRADE: не застосовується

Delphi: Рисунок 2А

Лікарі повинні визначити, як довго продовжувати використання ПНП після фази гострого лікування. Було проведено 17 досліджень, присвячених цій темі, і три дослідження були включені для повного текстового огляду, включаючи два ретроспективні дослідження^{58,59} та одне проспективне спостережне дослідження (таблиця S2c).⁶ Ці дослідження показали, що ризик подальшої затримки розвитку,⁶ рецидиву нападів,^{58,59} епілепсії,⁶ або неврологічних порушень⁵⁹ не відрізнялися у пацієнтів з ПНП (переважно фенобарбіталом), лікування яких було припинено до виписки або продовжено після виписки. Оскільки доказів щодо тривалості ПНП з РКД або інших контрольованих досліджень було виявлено недостатньо, експертну думку отримали за допомогою методу Delphi. За методом Delphi 87% респондентів повністю або здебільшого погодилися з тим, що після припинення гострих спровокованих нападів (електроклінічних або електрографічних) без доказів епілепсії у новонароджених, ПНП слід припинити перед випискою додому (рис. 2).

Крім того, 80% респондентів повністю або переважно погоджуються з тим, що ПНП зазвичай слід припинити перед випискою додому, незалежно від наявності чи відсутності аномалії МРТ, і 80% респондентів повністю або здебільшого погодилися з тим, що ПНП слід припинити перед випискою додому, незалежно від наявності чи відсутності фонових аномалій ЕЕГ. Деякі учасники зазначили, що на їхні відповіді вплинуло проспективне, спостережне, багаточетрове порівняльне дослідження ефективності, опубліковане після завершення систематичного огляду літератури, яке показало, що розвиток нервової системи та ризик епілепсії у віці 24 місяців не відрізнялися у дітей з гострими симптоматичними неонатальними нападами, у яких ПНП було припинено або продовжено при виписці з лікарні.⁶⁰

4.4 | Рекомендація 4: Вплив терапевтичної гіпотермії на тривалість нападів

Доказова рекомендація:

Терапевтична гіпотермія може зменшити тривалість нападів у доношених новонароджених із ГІЕ. Однак вплив терапевтичної гіпотермії як специфічної терапії нападів не оцінювався.

Сила доказів: **слабка**.

Рекомендація на основі консенсусу:

Терапевтична гіпотермія може зменшити тривалість нападів у новонароджених із ГІЕ.

Рівень згоди: **Високий**.

Питання 4: Чи зменшує терапевтична гіпотермія тривалість нападів у новонароджених із ГІЕ?

РІСО: Таблиця 1

Огляд результатів:

- Дослідження, призначені для повного текстового огляду: 32
- Дослідження, включені після повного текстового огляду: 9 (РКД не було проведено, шість спостережних проспективних досліджень, три ретроспективні дослідження)
- Дослідження, проаналізовані за методом GRADE: 3
- Рівень доказовості від GRADE: Низька якість (Таблиця

S1b)

Delphi: Рисунок 2А

Терапевтична гіпотермія (охладження мозку/тіла) є нейрорепротекторною технікою для доношених новонароджених із ГІЕ. Новонароджені з ГІЕ мають високий ризик розвитку нападів, тому для виявлення електроенцефалографічних нападів часто проводять моніторинг ЕЕГ. Було 32 статті про це і хоча всі мали доступ до груп порівняння, жодна не мала даних по РКД. Дев'ять досліджень виконали рекомендовані вимоги щодо терапевтичної гіпотермії серед доношених немовлят із ГІЕ (таблиця S2d).^{61–69} Шість досліджень було виключено, оскільки вони були зосереджені на охолодженні голови, під час якого не можна проводити ЕЕГ,^{61,69} не мали доступу до даних за ЕЕГ,⁶¹ або не мали груп порівняння.^{64–66,68,69} Серед решти трьох досліджень, два мали контрольну групу порівняння на основі минулих даних^{62,63} і одна група порівняння гуртувалась на обох минулих і теперішніх даних.⁶⁷

Оцінювання за методом GRADE з низькою якістю включили через те, що тривалість нападів була більшою у групах з нормотермією для всіх трьох досліджень, і що середня частота нападів була нижчою в групі терапевтичної гіпотермії решти двох досліджень (таблиці S1b і S2d).^{62,67} Існувала дуже низька впевненість щодо зменшення прогресування епілептичного статусу (як визначено кожним дослідженням) у групі терапевтичної гіпотермії. Два дослідження не виявили різниці у прогресуванні епілептичного статусу між групами без гіпотермії та з гіпотермією,^{63,67} в той час як одне дослідження виявило більшу схильність до проявів епілептичного статусу в групі без гіпотермії, ніж у групі з гіпотермією (таблиця S1b).⁶² Через відсутність РКД ми мали на меті підтвердити слабкі докази спостережних досліджень за допомогою методу Delphi (рис. 2А). Майже всі (95%) респонденти повністю або більшість погодилися з тим, що терапевтична гіпотермія може зменшити тривалість нападів у новонароджених із ГІЕ.

4.5 | Рекомендація 5: Зв'язок між тривалістю нападів і результатом лікування

Рекомендації, засновані на консенсусі:

Лікування нападів у новонароджених (включаючи напади визначені лише за допомогою електрографії) для зменшення тривалості нападів може бути пов'язане з покращенням результатів (нейророзвиток, зниження частоти випадків подальшої епілепсії).

Рівень згоди: **помірний.**

Питання 5: Чи пов'язане зменшення тривалості нападів (електроклінічних чи електрографічних) у новонароджених на покращення результатів лікування (нейророзвиток, зниження випадків подальшої епілепсії)?

Огляд результатів:

- Дослідження, призначені для повного текстового огляду: 80
- Дослідження, включені після повного текстового огляду: 10 (два РКД, чотири спостережні проспективні дослідження, чотири ретроспективні дослідження)
- Дослідження, проаналізовані за методом GRADE: 0
- Рівень доказовості від GRADE: не застосовувався

Delphi: Рисунок 2А

Ідентифікація нападів і ефективне лікування спрямовані на зменшення вторинної травми головного мозку та покращення результатів. Після повного текстового огляду було включено десять досліджень (таблиця S2e). У двох дослідженнях до новонароджених рандомізували різні підходи до виявлення та лікування нападів. В одному дослідженні оцінювали результати для всієї когорти (не розділяючи різні види лікування),⁷⁰ а в іншому дослідженні оцінювали МРТ перед випискою (але не довгострокові результати).⁷¹ Обидва дослідження були недостатніми для оцінки результатів, тому не було оцінки за методом GRADE. Перше РКД виконувало моніторинг ЕЕГ у доношених новонароджених із помірним або тяжким ГІЕ та рандомізувало їх на лікування як електрографічних, так і клінічних нападів (n=15) або лікування лише клінічних нападів (n=20), і дослідження продемонструвало, що тривалість нападів була меншою при лікуванні електрографічних нападів.⁷⁰ Двадцять чотири пацієнта, що вижили, з обох груп були об'єднані для аналізу результатів, і більша кількість нападів судом була пов'язана зі значно гіршими результатами розвитку нервової системи у 18-24 місяці. Друге РКД рандомізувало доношених новонароджених з помірним або важким ГІЕ та субклінічними нападами за ЕЕГ до лікування як клінічних, так і субклінічних нападів (n=19) або лікування лише клінічних нападів (n=14).⁷ Лікування субклінічних нападів було пов'язане з тенденціями до зниження кількості нападів. Двадцять суб'єктів з обох груп були об'єднані для аналізу результатів і менша кількість нападів була пов'язана з менш серйозною травмою на МРТ. В одному дослідженні, опублікованому після пошуку літератури, новонароджених рандомізували на лікування нападів, визначених на ЕЕГ, і тих, що відносяться до категорії клінічних нападів.⁷² Смерть або важка інвалідність, оцінені через 2 роки, не відрізнялися суттєво між двома групами. Однак загальна кількість нападів судом в обох групах не відрізнялася, що відповідає відсутності різниці результатів між двома групами.⁷² Численні дослідження показали, що більша кількість нападів пов'язана із несприятливими наслідками.^{1,58,62,73–77} Однак ці дослідження зосереджені на зв'язку між кількістю нападів у новонароджених та результатом(ами) лікування, а не на впливу зменшення кількості нападів на результат лікування. Таким чином, виходячи з наявних даних, ми не змогли встановити, чи пов'язані клінічні випробування зі зменшенням кількості нападів із покращенням результатів.

Оскільки не було жодних доказів РКД чи інших контрольованих досліджень, які б надали інформацію для наших рекомендацій, експертну думку було оцінено за допомогою процесу Delphi. Результати показали, що 74% респондентів повністю або здебільшого погодилися з тим, що лікування нападів (електроклінічних та електрографічних) може бути пов'язане з кращим результатом розвитку нервової системи та зниженням ймовірності виникнення епілепсії в подальшому.

4.6 | Рекомендація 6: Лікування піридоксином і піридоксаль 5'-фосфатом

Рекомендації на основі консенсусу:

Можна спробувати лікування піридоксином (додаково до ПНП) у новонароджених з клінічними ознаками або ЕЕГ-характеристиками, які вказують на В6-вітамінозалежну епілепсію, та у новонароджених з епілепсією, яка не реагує на ПНП другої лінії вибору без ідентифікованої етіології.

Рівень згоди: **Високий.**

Питання 6: Чи ефективне та безпечне застосування піридоксину або піридоксаль-5'-фосфату (ПЛФ) у новонароджених із нападами невідомої етіології?

PICO: Таблиця 1

Огляд результатів:

- Дослідження, виділені для повного текстового огляду: 16
- Дослідження, включені після повного текстового огляду: 8 (відсутність РКД, відсутність нРКД, вісім ретроспективних досліджень)
- Дослідження, проаналізовані за методом GRADE: 0
- Рівень доказовості від GRADE: не застосовувалась

Delphi: Рисунок 2А

Було виявлено, що кілька незалежних генетичних розладів впливають на біодоступність піридоксину та ПЛФ, що призводить до вітамін В6-залежної епілепсії.^{78,79} До них входять дефіцит антиквітину (через патогенні варіанти ALDH7A1), гіпофосфатазія, гіперфосфатазія, дефіцит піридокс(ам)ін 5'-фосфатоксидази (PNPO) і дефіцит білка, що зв'язує ПЛП (раніше називався дефіцитом PROSC).⁸⁰ Новонароджені з вітамін В6-залежною епілепсією можуть спочатку мати ознаки, що вказують на ГІЕ або системні прояви, включаючи лактоацидоз та гострий біль в животі.^{7,81} У систематичному огляді літератури не вдалося виявити жодних рандомізованих або контрольованих досліджень, які вивчали б вплив піридоксину або ПЛФ. Вісім ретроспективних серій випадків, присвячених безпеці піридоксину та ПЛФ у новонароджених, які реагують на піридоксин або ПЛФ, були включені після повного текстового огляду (Таблиця S2f). Типові особливості симптоматики нападів (міоклонічні поштовхи, спазми), аномальні рухи (рухи очей, гримаси) та ЕЕГ (спалах пригнічення, переривчастість) були описані у пацієнтів з дефіцитом антиквітину та PNPO.^{81–83} Хоча деякі новонароджені з вітамін В6-залежною епілепсією негайно реагують на фармакологічні дози піридоксин або ПЛФ, сповільнені відповіді також описані в дослідженнях; тому лікування піридоксином або ПЛФ слід продовжувати щонайменше 3–5 днів, перш ніж зробити висновок, що воно неефективне.⁸⁴ Інші автори запропонували випробування з повторними дозами піридоксину до загальної дози 500 мг.⁷⁸ Одне ретроспективне дослідження 10 новонароджених із резистентними до лікування нападами показало, що лікування піридоксином призвело до негайного покращення ЕЕГ у двох із шести пацієнтів із варіантами ALDH7A1 порівняно з одним із чотирьох пацієнтів із невизначеною етіологією нападів.⁸⁵ Побічні ефекти піридоксину та ПЛФ включали гостре респіраторне пригнічення,⁸¹ зниження амплітуди ЕЕГ,⁸⁵ периферичну нейропатію при тривалому застосуванні високих доз піридоксину >500 мг/день,⁸⁶ та токсичність печінки при високій дозі ПЛФ 50 мг/кг/день.⁸⁶ Ці розлади зустрічаються рідко. Патогенні варіанти гена ALDH7A1 є найпоширенішими та мають оціночну захворюваність 1:65 000–1:396 000.^{87,88} Враховуючи низьку частоту незалежних генетичних розладів, що супроводжуються вітамін-В6-залежною епілепсією, контрольовані дослідження не можуть підтвердити, що піридоксин або ПЛФ можуть бути застосованими препаратами першої або другої лінії для лікування нападів у новонароджених.

За методом Delphi 100% респондентів повністю або здебільшого погодилися з тим, що застосування піридоксину (доповнення до ПНП) слід проводити у новонароджених або немовлят з клінічними ознаками або характеристиками ЕЕГ, що вказують на вітамін В6-залежну епілепсію, і 96 %

респондентів повністю або здебільшого погодилися з тим, що слід спробувати застосувати піридоксин (доповнення до ПНП) у всіх новонароджених із нападами без встановленої етіології, що не відповідає на ПНП другої лінії. При спробі пробного застосування піридоксину слід враховувати ризик апное. Новонароджені з PNPO та епілептичними енцефалопатіями можуть відповідати лише на ПЛФ. Таким чином, якщо є підозра на вітамін В6-залежну епілепсію, після невдалого випробування піридоксину можна спробувати лікування ПЛФ, навіть якщо цей продукт не є ліцензований як лікарський засіб. Якщо є підозра на вітамін В6-залежну епілепсію, лікування не слід відкладати, оскільки терапевтичне застосування піридоксину або ПЛФ можна розпочати до збирання діагностичних проб без впливу на результати. Крім того, часткова або тимчасова відповідь на ПСФ не виключає вітамін В6-залежну епілепсію.⁸⁴

4.7 Додаткове твердження: Потреба у стандартизованих шляхах в кожному неонатальному відділенні

Висновок на основі консенсусу:

У кожному відділенні для новонароджених мають бути доступні стандартизовані шляхи лікування нападів у новонароджених.

Рівень згоди: **Високий**.

Delphi: Рисунок 2А

Лікування нападів у новонароджених дуже чутливе до часу. Дослідження показали, що новонароджені, які раніше діагностовані та проліковані, краще реагують на лікування.^{31,89,90} Використання стандартизованих шляхів може скоротити час для ефективного лікування. Згідно з оцінкою за методом Delphi, 100% респондентів повністю або здебільшого погодилися з тим, що відділення для новонароджених повинні мати стандартизований шлях для лікування неонатальних нападів.

4.8 Додаткове твердження: Необхідність комунікації з батьками та опікунами

Висновок на основі консенсусу:

Батьки/опікуни новонародженого з нападами повинні бути проінформовані про напади у новонародженого, можливу етіологію та початкові варіанти лікування з подальшим обговоренням на основі стану новонародженого.

Рівень згоди: **Високий**.

Delphi: Рисунок 2А

Напади у новонароджених, особливо в контексті гострої травми головного мозку, викликають у батьків занепокоєння щодо лікування та довгострокового прогнозу.⁹¹ Батькам/опікунам необхідно повідомити, що у новонародженого є напади, їх можливу етіологію та варіанти лікування, включаючи потенційні побічні ефекти ПНП та ймовірну тривалість лікування. Однак це має бути в межах можливостей для гостро хворої дитини та не повинно відкладати лікування. За оцінкою по методу Delphi, 79% респондентів повністю або переважно погоджуються з наведеним вище твердженням.

5 | ОБГОВОРЕННЯ

Напади є поширеним явищем у новонароджених, але існує значна варіабельність лікування.^{18–21} Ці рекомендації стосуються лікування нападів у новонароджених на основі найкращих наявних доказів і консенсусної думки експертів. Останні рекомендації підкреслюють необхідність моніторингу ЕЕГ для надійної діагностики неонатальних нападів, а також важливість своєчасної ідентифікації нападів за допомогою підходів на основі ЕЕГ.^{2,14,15} У цей систематичний огляд були включені лише дослідження з епілептичними нападами, підтвердженими ЕЕГ, відповідно до рекомендацій МПЕЛ¹⁵, Міжнародного консорціуму новонароджених¹⁶, Європейського агентства з лікарських засобів¹⁶, Управління з харчових продуктів і медикаментів США,¹⁶ Брайтонського співробітництва,² та Американського товариства клінічної нейрофізіології.¹⁴ Для того, щоб клінічні випробування були значущими та доступними для передачі, важливо, щоб показники результатів були чітко визначені та їх можна було точно й чітко виміряти.^{92,93} Чітко встановлено, що точність і валідність показників результатів нападів у випробуваннях лікарських засобів викликають сумніви, якщо не використовується ЕЕГ, включаючи лікування неепілептичних подій, недооцінку загальної електрографічної оцінки тривалості нападів та відсутність можливості оцінити, чи припиняються напади лише за допомогою електрографії. Таким чином, випробування з використанням клінічної діагностики не повинні використовуватися для ліцензування ПНП або для інформування про клінічні настанови чи рекомендації. Наші висновки можна вважати застосовними до нападів у новонароджених загалом, за умови, що діагностична достовірність судом у новонароджених згідно з визначенням Брайтонської співпраці² і МПЕЛ¹⁵ враховано. Звичайна ЕЕГ (золотий стандарт) і аЕЕГ вважаються надійними методами клінічного лікування. Лише фокальні клонічні та фокальні тонічні напади можна діагностувати за допомогою клінічного спостереження, а всі типи нападів потребують підтвердження за допомогою ЕЕГ або аЕЕГ.^{2,15}

Відтоді, як у 2011 році було опубліковано рекомендації ВООЗ/МПЕЛ/Міжнародного бюро з епілепсії (МБЕ) жодні рекомендації, що не стосувалися нападів у новонароджених не видавалися.¹³ Систематичний огляд у 2012 році узагальнив фармакокінетичні дані для ПНП другої лінії, а систематичний огляд у 2013 році⁹⁴ прийшов до таких же висновків, що рекомендації ВООЗ/МПЕЛ/МБЕ. Чотири додаткові систематичні огляди розглядали лікування першої лінії фенобарбіталом та/або леветирацетамом, але без рекомендацій на основі консенсусу.^{95–98} Відповідно до попередніх рекомендацій фенобарбітал рекомендовано як першу лінію ПНП, але тепер з кращими доказами. Новонародженим із гострими спровокованими нападами, які реагують на лікування, фенобарбітал слід застосовувати протягом найкоротшого можливого періоду з раннім припиненням. Оскільки фенобарбітал був пов'язаний з деякими потенційними побічними ефектами^{34,99}, ці міркування повинні гарантувати, що фенобарбітал призначають лише за необхідності та щоб вплив був якомога коротшим. На відміну від попередніх ре-

комендацій, ми додали особливі міркування для новонароджених, де каналопатія ймовірно пов'язана з сімейним анамнезом (використання блокатора натрієвих каналів). Однак, за відсутності позитивного сімейного анамнезу, фенобарбітал має бути ПНП першої лінії, щоб уникнути затримки початку лікування.

Як і в попередніх рекомендаціях, вибір терапії ПНП другої лінії залишається невизначеним. Ми дійшли висновку, що у новонароджених із нападами, які не відповідають на ПНП першої лінії, фенітоїн або леветирацетам можна використовувати як ПНП другої лінії для більшості етіологій (ГЕ, інсульт або кровотеча), а мідазолам і лідокаїн є іншими менш прийнятними варіантами. Однак є деякі важливі застереження щодо вибору ПНП другої лінії, які не обговорювалися в попередніх рекомендаціях. По-перше, якщо підозрюється каналопатія (така як самообмежена неонатальна епілепсія або енцефалопатія KCNQ2) через клінічні та/або типові ознаки ЕЕГ^{7,100}, то блокатор натрієвих каналів може бути ПНП другої лінії. По-друге, у новонароджених із серцевими розладами леветирацетам може бути кращим як ПНП другої лінії. По-третє, можна спробувати випробувати піридоксин (доповнення до ПНП) у новонароджених із клінічними ознаками або характеристиками ЕЕГ, що вказують на вітамін В6-залежну епілепсію, і новонароджених із нападами, які не реагують на ПНП другої лінії без встановленої етіології. Крім того, якщо є підозра на В6-залежну епілепсію, після невдалого випробування піридоксину можна розглянути випробування ПЛФ. Існують деякі інші ПНП, що могли б підійти для використання у новонароджених (такі як окскарбазепін, бріварацетам і лакосамід), але жодних контрольованих досліджень щодо їх ефективності чи безпеки не було опубліковано, тому їх використання наразі не можна рекомендувати.

Ми рекомендуємо, після припинення гострих спровокованих нападів (електроклінічних або тільки електрографічних) без ознак епілепсії у новонародженого, припинити ПНП перед випискою, незалежно від результатів МРТ або ЕЕГ. Це відрізняється від попередніх рекомендацій ВООЗ/МПЕЛ/МБЕ.¹³ Цей висновок додатково підтверджується дослідженням, опублікованим після завершення систематичного огляду, яке показало, що ані розвиток нервової системи, ані вірогідність епілепсії у віці 24 місяців не відрізнялися у дітей з гострими спровокованими неонатальними нападами, чиї ПНП були припинені або продовжувалися під час виписки з лікарні.⁶⁰

Ми переглянули докази щодо того, чи пов'язане лікування нападів у новонароджених (включаючи лише електрографічні) для зниження кількості нападів із покращенням результатів. Однак, оскільки дослідження були зосереджені на зв'язку між кількістю нападів і результатом, на відміну від впливу зменшення кількості нападів на результат, доступні дані не змогли встановити, чи пов'язані клінічні зусилля зі зменшення кількості нападів із покращенням результатів. Враховуючи непрямі докази,^{31,70,71,73,75,90,101} експерти погодилися, що лікування нападів у новонароджених (включаючи електрографічні) спрямоване на зменшення кількості нападів може бути пов'язане з покращенням результатів. У ба-

гатових країнах із низьким і середнім рівнем доходу відсутність доступу до ЕЕГ або аЕЕГ перешкоджає розпізнаванню електрографічних нападів або призводить до неправильної інтерпретації клінічних подій, потенційно посилюючи кількість судом або надмірне використання ПНП, що впливає на результати лікування для новонароджених у цих регіонах. Таким чином, лікарі повинні знати, що точність діагностики нападів у новонароджених залежить від доступного методу діагностики (ЕЕГ, аЕЕГ або спостереження досвідченого персоналу).^{2,15}

Ми дійшли висновку, що терапевтична гіпотермія може зменшити кількість нападів у новонароджених із ГПЕ. Однак вплив терапевтичної гіпотермії як немедикаментозного лікування судом не може бути оцінена.

Виходячи з висновків кожного пріоритетного питання, на Рисунку 3 наведено зразок шляху лікування нападів у новонароджених, а в таблиці 2 наведено запропоновані дози ПНП.^{19,102} Як і у випадку з усіма шляхами, потрібна адаптація на основі індивідуальних характеристик пацієнта та практики налаштування. Усі експерти погодилися, що відділення для новонароджених повинні мати стандартизований протокол лікування нападів у новонароджених. Незважаючи на зростаючу кількість публікацій за останні роки, докази та рекомендації, засновані на консенсусі, виявили кілька ключових обмежень в існуючій літературі. По-перше, багато досліджень є невеликими, у них відсутня діагностика нападів на основі ЕЕГ, оцінка ефективності ПНП на основі ЕЕГ, оцінка когорт, які є гетерогенними з точки зору етіології та постменструального віку, і лише частково розглядають фактори, що є суперечливими. Різноманітні підходи до даних у різних дослідженнях ускладнювали формаль-

ний аналіз, об'єднуючи дані різних досліджень. Розробка та впровадження більш стандартизовани загальних елементів даних може вирішити ці проблеми.¹⁵ По-друге, у дослідженнях, що оцінюють ПНП у новонароджених, існує бентежна відсутність звітів про безпеку. Всі спостережні дослідження та РКД повинні включати стандартизовані звіти про безпеку як старих, так і нових препаратів. По-третє, необхідні дослідження, щоб визначити, коли починати приймати ПНП. Згідно з рекомендаціями Міжнародного неонатального консорціуму, лікування нападів слід починати, коли навантаження нападів досягає 30 с/год. Однак це число є довільним і базується на дизайні клінічних випробувань, а не на значущих клінічних кінцевих точках.¹⁶ По-четверте, необхідні дослідження, щоб визначити, який ПНП є оптимальним для новонароджених із нападами, резистентними до початкової ПНП. Нарешті, дослідження здебільшого оцінювали припинення нападів у відповідь на ПНП, але не оцінювали, чи загальні стратегії зменшення ризику нападів (включаючи діагностику на основі ЕЕГ та оптимізовані багатогранні підходи до лікування) покращують довгострокові нейроповедінкові результати, орієнтовані на пацієнта. Загальні пріоритети досліджень для лікування неонатальних нападів включає (1) фармакокінетичні та фармакодинамічні дослідження для доношених і недоношених новонароджених; (2) відповідні дослідження визначення дози для нових ПНП, а також безпеки дослідження для нових ПНП та існуючих ПНП, якщо використовуються більш високі дози; (3) РКД, спрямовані на ліцензування подальших ПНП у новонароджених. МПЕЛ рекомендує оновлювати рекомендації кожні 5 років, а робоча група МПЕЛ з неонатальних нападів розробляє підхід до періодичного оновлення цих рекомендацій.



Рисунок 3 Запропонований шлях лікування на основі поточних даних та рекомендацій експертів. Щодо доз і побічних ефектів, див. табл. 2.^{19,102} *Рівень достовірності діагнозу: 1, підтверджено електроенцефалографією (ЕЕГ); 2а, підтверджено амплітудно-інтегральною ЕЕГ (аЕЕГ); 2б, спостереження досвідченим клініцистом фокальних клонічних або фокальних тонічних судом.^{2,15} **Бажано для новонароджених із серцевими розладами. ^Лідокаїн протипоказаний, якщо (фос)фенітоїн застосовувався або все ще використовується і не повинен застосовуватися новонародженим із серцевими розладами. ~Піридоксаль 5)-фосфат також можна розглянути, але зауважте, що він не ліцензований як лікарський засіб. ПНП, протинападодийпрепарат.

Таблиця 2 Перша та друга лінії ПСП: приклади рекомендованих доз та поширених побічних ефектів.

Медикамент	Доза	Побічні реакції	Особливості щодо застосування
Фенобарбітал	Навантажувальна доза: 20 мг/кг в/в Друга навантажувальна доза: 10–20 мг/кг в/в, якщо необхідно Підтримуюча доза: 5 мг/кг/добу в/в або перорально в одній дозі	Пригнічення дихання Сонливість, пригнічена свідомість і погане годування Гіпотензія	Якщо надано другу навантажувальну дозу 20 мг / кг, повинна бути готовність до респіраторної підтримки, оскільки напівжиттєвий період може бути продовжений в перший тиждень життя та в передчасно народжених дітей. Екскреція нирок та печінкова екскреція можуть бути порушені при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії. Розгляньте вимірювання рівнів у плазмі при прийомі підтримуючої дози.
Фенітоїн/Фосфенітоїн	Навантажувальна доза: 20 мг/кг ПЕ в/в протягом 30 хв Підтримуюча доза: 5 мг/кг/добу в/в або перорально, розділені на дві дози, коригуючи залежно від реакції та концентрації в плазмі до макс. на дозу 7,5 мг/кг Цільовий рівень: 10–20 мкг/мл	Подразнення/некроз Гіпотонія Аритмія, брадикардія Пригнічення/зупинка дихання	Фенітоїн має низьку біодоступність при пероральному прийомі Таким чином, рівні ймовірно вищі у немовлят, які отримують терапевтичну гіпотермію, тому слід відкоригувати дозу відповідно до рівнів засвоєння Необхідний моніторинг серцевої діяльності Якщо використовується для лікування каналопатій, перейдіть на карбамазепін для підтримки коли перорального застосування можливе
Леветирацетам	Навантажувальна доза: 40 мг/кг в/в Друга навантажувальна доза: 20 мг/кг в/в, якщо необхідно Підтримуюча доза: 40–60 мг/кг/добу в/в або перорально в три прийоми	Легка седация Дратівливість	Зазвичай добре переноситься, але є лише обмежена інформація про дозування та побічні ефекти для новонароджених.
Лідокаїн	Навантажувальна доза: 2 мг/кг в/в протягом 10 хв Підтримуюча доза: 7 мг/кг/год в/в протягом 4 годин, зменшити до 3,5 мг/кг/год протягом 12 годин, знизити до 1,75 мг/кг/год протягом 12 годин, потім припинити Адаптуйте дозу для ваги новонародженого, ПМА та терапевтичної гіпотермії ¹⁰³	Серцеві (аритмії, атріовентрикулярна блокада, зупинка серця) Гіпотензія Метгемоглобінемія	Не призначати пацієнтам із вродженими вадами серця та/або які приймали або приймають проаритмічні препарати, такі як (фос)фенітоїн. Необхідний моніторинг серцевої діяльності.
Мідазолам	Доза введення: 0,05–0,15 мг/кг, наступна: Підтримувальна доза: неперервний влив 1 мкг/кг/хв (=60 мкг/кг/год), налаштований в кроках по 1 мкг/кг/хв (=60 мкг/кг/год) до максимуму 5 мкг/кг/хв (=300 мкг/кг/год).	Депресія дихання Сонливість, пригнічений стан свідомості та погане харчування Гіпотензія	Потрібно поступово знижувати дозу при використанні підтримувальної терапії.
Карбамазепін	10 мг/кг/добу у вигляді таблеток, поділено на дві дози. ^b	Транзиторна сонливість Шлунково-кишкові симптоми Гіпонатріємія та шкірні реакції повідомлялися в дослідженнях безпеки у дітей 1 місяць—17 років	Зазвичай добре переноситься, але є лише обмежена інформація про дозування та побічні ефекти для новонароджених.
Хлорид Піридоксину	Навантажувальна доза: 100 мг в/в або перорально, за якою слід приймати 30 мг/кг/добу в/в або перорально у дві поділені дози протягом 3–5 днів.	Пригнічення дихання Гіпотензія Тривале лікування високими дозами може викликати периферичну нейропатію	Під час призначення навантажувальної дози повинна бути готовність до вентиляційної підтримки. Якщо препарат ефективний, його можна продовжувати до отримання результатів генетичних досліджень.
Піридоксаль 5'-фосфат	30 мг/кг/добу перорально в трьох поділених дозах протягом 3-5 днів.	Пригнічення дихання Гепатотоксичний; цироз печінки, описаний при тривалому застосуванні	Не ліцензований як медичний продукт, але це найбільш перспективний підхід у пацієнтів із дефіцитом PNPO. Якщо ефективно, продовжуйте призначення до отримання генетичних результатів.

Примітка: Запропоновані дози були отримані з доступної літератури^{19,34,36,45,47,57,78,79,100,102–104} та особистого досвіду авторів, і існують варіації думок. Необхідно враховувати місцеву/регіональну доступність. Рекомендовані дози були затверджені робочою групою CPD через Delphi (84% експертів переважно або повністю згодні).

Абревіатури: ПЕ, гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; в/в, внутрішньовенно; макс., максимум; ПЕ, еквівалент фенітоїну; РМА, постменструальний вік; PNPO, піридокс(ам)ін 5>-фосфатоксидаза.а

Вищі дози (до 18 мкг/кг/хв = 1080 мкг/кг/год) були використані деякими дослідниками⁴⁷ без серйозних побічних ефектів.^b

Вищі дози (до 20 мг/кг/день) використовувалися для KCNQ2 розвитку енцефалопатії та епілептичної енцефалопатії в деяких серіях випадків, але жодних досліджень безпеки у новонароджених не проводилося.^{7,45,57,100}

AFFILIATIONS

¹Clinical Neuroscience, UCL–Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK

²Department of Clinical Neurophysiology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK

³Departments of Neurology and Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

⁴Department Medico-Universitaire Innovation Robert-Debré, Robert Debré Hospital, Public Hospital Network of Paris, Pediatric Neurology, University of Paris, Paris, France

⁵INFANT Research Centre, University College Cork, Cork, Ireland

⁶Department of Paediatrics and Child Health, University College Cork, Cork, Ireland

⁷Department of Neurology, Hospital of Merano (SABES-ASDAA), Merano, Italy

⁸Innovation Research and Teaching Service (SABES-ASDAA), Teaching Hospital of Paracelsus Medical Private University, Bolzano-Bozen, Italy

⁹Division of Pediatric Neurology, Saint-Luc University Hospital, and Institute of Neuroscience, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

¹⁰Department of Neonatology, University Medical Center, Utrecht, the Netherlands

¹¹Unit of Neurology and Clinical Neurophysiopathology, Oasi Research Institute–IRCCS, Troina, Italy

¹²Department of Neurology, Hospital Materno Infantil, Salta, Argentina

¹³Department of Pediatrics, Division of Neurology, Hospital for SickChildren, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

¹⁴Department of Pediatrics, Newborn Medicine, Children's Hospital of Orange County, University of California, Irvine, Irvine, California, USA

¹⁵Department of Neurology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA

¹⁶Department of Pediatrics and Child Health, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda

¹⁷Scientific Affairs, European Foundation for the Care of Newborn Infants, Munich, Germany

¹⁸Departments of Neurology and Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

¹⁹Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology, Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

²⁰Departments of Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

²¹Children's Neuroscience Service, Department of Neurology, Perth Children's Hospital and University of Western Australia, Nedlands, Western Australia, Australia

²²Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel

²³Pediatric Neurology Unit, Pediatric Division, Soroka Medical Center, Beer-Sheva, Israel

²⁴Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul–PUCRS School of Medicine and the Brain Institute, Porto Alegre, Brazil

²⁵Departments of Pediatrics and Child Health, Aga Khan University, Nairobi, Kenya

²⁶Department of Public Health and Primary Care, Ghent University, Ghent, Belgium

²⁷Department of Neonatology, Soroka Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel

²⁸Department of Neurology, Washington University, St. Louis, Missouri, USA

²⁹Child Neurology Department, Hedi Chaker Hospital, Sfax Medical School, University of Sfax, Sfax, Tunisia

³⁰Departments of Neurology and Pediatrics, Children's National Health System, George Washington University School of Medicine, Washington, District of Columbia, USA

³¹Department of Pediatric Neurology, Amrita Institute of Medical Sciences, Cochin, India

³²Department of Paediatric Neurology, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Neuroscience Institute, University of Cape Town, South Africa

³³Clinic for Pediatric Kidney, Liver, and Metabolic Children's Hospital, Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

ПОСИЛАННЯ

1. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr.* 2016;174:98–103. e101.
2. Pellegrin S, Munoz FM, Padula M, Heath PT, Meller L, Top K, et al. Neonatal seizures: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2019;37(52):7596–609.
3. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr.* 1999;134(1):71–5.
4. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics.* 2006;117(4):1270–80.
5. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, Glass HC, Chu CJ, Massey SL, et al. Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology.* 2017;89(9):893–9.
6. Nunes ML, Martins MP, Barea BM, Wainberg RC, Costa JC. Neurological outcome of newborns with neonatal seizures: a cohort study in a tertiary university hospital. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(2A):168–74.
7. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia.* 2022;63:1349–97.
8. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology.* 1987;37(12):1837–44.
9. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(3):F187–91.
10. Malone A, Anthony Ryan C, Fitzgerald A, Burgoyne L, Connolly S, Boylan GB. Interobserver agreement in neonatal seizure identification. *Epilepsia.* 2009;50(9):2097–101.
11. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol.* 2003;28(4):277–80.

12. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(3):F165–70.
13. WHO. Guidelines on Neonatal Seizures. Geneva: World Health Organization; 2011.
14. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, et al. The American clinical neurophysiology society's guideline on continuous electroencephalography monitoring in neonates. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(6):611–7.
15. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE task force on neonatal seizures. *Epilepsia.* 2021;62(3):615–28.
16. Soul JS, Pressler R, Allen M, Boylan G, Rabe H, Portman R, et al. Recommendations for the design of therapeutic trials for neonatal seizures. *Pediatr Res.* 2019;85(7):943–54.
17. Rakshashbhavankar A, Paul S, Nagarajan L, Ghosh S, Rao S. Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: a systematic review. *Seizure.* 2015;33:90–8.
18. Bartha AI, Shen J, Katz KH, Mischel RE, Yap KR, Ivacko JA, et al. Neonatal seizures: multicenter variability in current treatment practices. *Pediatr Neurol.* 2007;37(2):85–90.
19. Keene JC, Morgan LA, Abend NS, Bates SV, Bauer Huang SL, Chang T, et al. Treatment of neonatal seizures: comparison of treatment pathways from 11 neonatal intensive care units. *Pediatr Neurol.* 2022;128:67–74.
20. Glass HC, Kan J, Bonifacio SL, Ferriero DM. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol.* 2012;46(2):111–5.
21. Bassan H, Bental Y, Shany E, Berger I, Froom P, Levi L, et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. *Pediatr Neurol.* 2008;38(6):415–21.
22. Shellhaas RA. Seizure classification, etiology, and management. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:347–61.
23. Sauro KM, Wiebe S, Perucca E, French J, Dunkley C, de Marinis A, et al. Developing clinical practice guidelines for epilepsy: a report from the ILAE epilepsy guidelines working group. *Epilepsia.* 2015;56(12):1859–69.
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
25. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for asses risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
26. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
27. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:Ed000142.
28. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ.* 1995;311(7001):376–80.
29. Connell J, Oozer R, de Vries L, Dubowitz LM, Dubowitz V. Clinical and EEG response to anticonvulsants in neonatal seizures. *Arch Dis Child.* 1989;64(4 Spec No):459–464.; 64:459–64.
30. Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, Chang T, Wusthoff CJ, Chu CJ, et al. Seizures in preterm neonates: a multicenter observational cohort study. *Pediatr Neurol.* 2017;72:19–24.
31. Harris ML, Malloy KM, Lawson SN, Rose RS, Buss WF, Mietzsch U. Standardized treatment of neonatal status epilepticus improves outcome. *J Child Neurol.* 2016;31(14):1546–54.
32. Low E, Stevenson NJ, Mathieson SR, Livingstone V, Ryan AC, Rennie JM, et al. Short-term effects of phenobarbitone on electrographic seizures in neonates. *Neonatology.* 2016;110(1):40–6.
33. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med.* 1999;341(7):485–9.
34. Sharpe C, Reiner GE, Davis SL, Nespeca M, Gold JJ, Rasmussen M, et al. Levetiracetam versus phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20193182.
35. Spagnoli C, Seri S, Pavlidis E, Mazzotta S, Pelosi A, Pisani F. Phenobarbital for neonatal seizures: response rate and predictors of refractoriness. *Neuropediatrics.* 2016;47(5):318–26.
36. van Den Broek MPH, Huitema ADR, Groenendaal F, van Straaten HLM, Toet M, Egberts ACG, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of phenobarbital during therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns. [Dutch]. *Pharm Weekbl.* 2012;147(24):103–6.
37. Han JY, Moon CJ, Youn YA, Sung IK, Lee IG. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):131.
38. Rao LM, Hussain SA, Zaki T, Cho A, Chanlaw T, Garg M, et al. A comparison of levetiracetam and phenobarbital for the treatment of neonatal seizures associated with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2018;88:212–7.
39. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic SF. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2003;16(2):171–6.
40. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Monk HM, Dlugos DJ, Clancy RR. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol.* 2011;26(4):465–70.
41. 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;44(4):265–9.
42. Khan O, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B. Role of intravenous levetiracetam for acute seizure management in preterm neonates. *Pediatr Neurol.* 2013;49(5):340–3.
43. Rakshashbhavankar A, Rao S, Kohan R, Simmer K, Nagarajan L. Intravenous levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Clin Neurosci.* 2013;20(8):1165–7.
44. Yau ML, Fung EL, Ng PC. Response of levetiracetam in neonatal seizures. *World J Clin Pediatr.* 2015;4(3):45–9.
45. Pisano T, Numis AL, Heavin SB, Weckhuysen S, Angriman M, Suls A, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia.* 2015;56(5):685–91.
46. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GF, Farrer K, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology.* 2004;62(3):486–8.
47. Castro Conde JR, Hernandez Borges AA, Domenech Martinez E, Gonzalez Campo C, Perera SR. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology.* 2005;64(5):876–9.
48. Shany E, Benzaqen O, Waternberg N. Comparison of continuous drip of midazolam or lidocaine in the

- treatment of intractable neonatal seizures. *J Child Neurol.* 2007;22(3):255–9.
49. Sheth RD, Buckley DJ, Gutierrez AR, Gingold M, Bodensteiner JB, Penney S. Midazolam in the treatment of refractory neonatal seizures. *Clin Neuropharmacol.* 1996;19(2):165–70.
 50. van den Broek MPH, van Straaten HLM, Huitema ADR, Egberts T, Toet MC, de Vries LS, et al. Anticonvulsant effectiveness and hemodynamic safety of midazolam in full-term infants treated with hypothermia. *Neonatology.* 2015;107(2):150–6.
 51. Weeke LC, Toet MC, van Rooij LGM, Groenendaal F, Boylan GB, Pressler RM, et al. Lidocaine response rate in aEEG-confirmed neonatal seizures: retrospective study of 413 full-term and preterm infants. *Epilepsia.* 2016;57(2):233–42.
 52. Hellstrom-Westas L, Westgren U, Rosen I, Svenningsen NW. Lidocaine for treatment of severe seizures in newborn infants. I. Clinical effects and cerebral electrical activity monitoring. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77(1):79–84.
 53. van den Broek MP, Rademaker CM, van Straaten HL, et al. Anticonvulsant treatment of asphyxiated newborns under hypothermia with lidocaine: efficacy, safety and dosing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(4):F341–5.
 54. van Rooij LG, Toet MC, Rademaker KM, Groenendaal F, de Vries LS. Cardiac arrhythmias in neonates receiving lidocaine as anticonvulsive treatment. *Eur J Pediatr.* 2004;163(11):637–41.
 55. Pressler RM, Boylan GB, Marlow N, Blennow M, Chiron C, Cross JH, et al. Bumetanide for the treatment of seizures in newborn babies with hypoxic ischaemic encephalopathy (NEMO): an open-label, dose finding, and feasibility phase ½ trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):469–77.
 56. Courchia B, Kurtom W, Pensirikul A, Del-Moral T, Buch M. Topiramate for seizures in preterm infants and the development of necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics.* 2018;142(1):e20173971.
 57. Sands TT, Balestri M, Bellini G, Mulkey SB, Danhaive O, Bakken EH, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(12):2019–30.
 58. Fitzgerald MP, Kessler SK, Abend NS. Early discontinuation of antiseizure medications in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Epilepsia.* 2017;58(6):1047–53.
 59. Guillet R, Kwon J. Seizure recurrence and developmental disabilities after neonatal seizures: outcomes are unrelated to use of phenobarbital prophylaxis. *J Child Neurol.* 2007;22(4):389–95.
 60. Glass HC, Soul JS, Chang T, Wusthoff CJ, Chu CJ, Massey SL, et al. Safety of early discontinuation of Antiseizure medication after acute symptomatic neonatal seizures. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):817–25.
 61. Ghosh S, Tran L, Shuster JJ, Zupanc ML. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy is associated with short-term reduction of seizures after discharge from the neonatal intensive care unit. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(2):329–35.
 62. Guidotti I, Lugli L, Guerra MP, Ori L, Gallo C, Cavalleri F, et al. Hypothermia reduces seizure burden and improves neurological outcome in severe hypoxic-ischemic encephalopathy: an observational study. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(12):1235–41.
 63. Low E, Boylan GB, Mathieson SR, Murray DM, Korotchikova I, Stevenson NJ, et al. Cooling and seizure burden in term neonates: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(4):F267–72.
 64. Lynch NE, Stevenson NJ, Livingstone V, Mathieson S, Murphy BP, Rennie JM, et al. The temporal characteristics of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Seizure.* 2015;33:60–5.
 65. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Video-EEG monitoring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology.* 2011;76(6):556–62.
 66. Shah DK, Wusthoff CJ, Clarke P, Wyatt JS, Ramaiah SM, Dias RJ, et al. Electrographic seizures are associated with brain injury in newborns undergoing therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(3):F219–24.
 67. Srinivasakumar P, Zempel J, Wallendorf M, Lawrence R, Inder T, Mathur A. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: electrographic seizures and magnetic resonance imaging evidence of injury. *J Pediatr.* 2013;163(2):465–70.
 68. Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A, Wang A, Cook N, Donnelly M, et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol.* 2011;26(6):724–8.
 69. Yap V, Engel M, Takenouchi T, Perlman JM. Seizures are common in term infants undergoing head cooling. *Pediatr Neurol.* 2009;41(5):327–31.
 70. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, Wallendorf M, Rao R, Smith B, et al. Treating EEG seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2015;136(5):e1302–9.
 71. van Rooij LG, Toet MC, van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2010;125(2):e358–66.
 72. Hunt RW, Liley HG, Wagh D, Schembri R, Lee KJ, Shearman AD, et al. Effect of treatment of clinical seizures vs electrographic seizures in full-term and near-term neonates: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2139604.
 73. Kharoshankaya L, Stevenson NJ, Livingstone V, Murray DM, Murphy BP, Ahearne CE, et al. Seizure burden and neurodevelopmental outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(12):1242–8.
 74. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology.* 2000;55(4):506–13.
 75. Payne ET, Zhao XY, Frndova H, McBain K, Sharma R, Hutchison JS, et al. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain.* 2014;137(Pt 5):1429–38.
 76. Pisani F, Orsini M, Braibanti S, Copioli C, Sisti L, Turco EC. Development of epilepsy in newborns with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal seizures. *Brain Dev.* 2009;31(1):64–8.
 77. Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* 2005;32(4):241–7.
 78. Gospe SM Jr. Pyridoxine-dependent epilepsy –ALDH7A1. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington; 2001.
 79. Plecko B, Mills P. PNPO deficiency. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington; 2022.
 80. Darin N, Reid E, Prunetti L, Samuelsson L, Husain RA, Wilson M, et al. Mutations in PROSC disrupt cellular pyridoxal phosphate homeostasis and cause vitamin-B(6)-

- dependent epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2016;99(6):1325–37.
81. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, Clayton PT, Jakobs C, Keller E, et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(7):e133–42.
 82. Falsaperla R, Vari MS, Toldo I, Murgia A, Sartori S, Vecchi M, et al. Pyridoxine-dependent epilepsies: an observational study on clinical, diagnostic, therapeutic and prognostic features in a pediatric cohort. *Metab Brain Dis.* 2018;33(1):261–9.
 83. Plecko B, Paul K, Mills P, Clayton P, Paschke E, Maier O, et al. Pyridoxine responsiveness in novel mutations of the PNPO gene. *Neurology.* 2014;82(16):1425–33.
 84. Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B(6) metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):629–46.
 85. Bok LA, Maurits NM, Willemsen MA, Jakobs C, Teune LK, Poll-The BT, et al. The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51(12):2406–11.
 86. Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain.* 2014;137(Pt 5):1350–60.
 87. Been JV, Bok LA, Andriessen P, Renier WO. Epidemiology of pyridoxine dependent seizures in The Netherlands. *Arch Dis Child.* 2005;90(12):1293–6.
 88. Coughlin CR 2nd, Swanson MA, Spector E, Meeks NJL, Kronquist KE, Aslamy M, et al. The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsies: a common epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(2):353–61.
 89. Pavel AM, Rennie JM, de Vries LS, Blennow M, Foran A, Shah DK, et al. Neonatal seizure management: is the timing of treatment critical? *J Pediatr.* 2022;243:61–8.
 90. Wusthoff CJ, Sundaram V, Abend NS, Massey SL, Lemmon ME, Thomas C, et al. Seizure control in neonates undergoing screening vs confirmatory EEG monitoring. *Neurology.* 2021;97:e587–96.
 91. Lemmon M, Glass H, Shellhaas RA, Barks MC, Bailey B, Grant K, et al. Parent experience of caring for neonates with seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(6):634–9.
 92. Heneghan C, Goldacre B, Mahtani KR. Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. *Trials.* 2017;18(1):122.
 93. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, Barnes KL, Blazeby JM, Brookes ST, et al. The COMET handbook: version 1.0. *Trials.* 2017;18(Suppl 3):280.
 94. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *J Child Neurol.* 2013;28(3):351–64.
 95. McHugh DC, Lancaster S, Manganas LN. A systematic review of the efficacy of Levetiracetam in neonatal seizures. *Neuropediatrics.* 2018;49(1):12–7.
 96. Hooper RG, Ramaswamy VV, Wahid RM, Satodia P, Bhulani A. Levetiracetam as the first-line treatment for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63:1283–93.
 97. Kumar J, Meena J, Yadav J, Saini L. Efficacy and safety of Phenobarbitone as first-line treatment for neonatal seizure: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr.* 2021;67(1):fmab008.
 98. Qiao MY, Cui HT, Zhao LZ, Miao JK, Chen QX. Efficacy and safety of Levetiracetam vs. phenobarbital for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2021;12:747745.
 99. Thibault C, Naim MY, Abend NS, Licht DJ, Gaynor JW, Xiao R, et al. A retrospective comparison of phenobarbital and levetiracetam for the treatment of seizures following cardiac surgery in neonates. *Epilepsia.* 2020;61(4):627–35.
 100. Cornet MC, Morabito V, Lederer D, Glass HC, Ferrao Santos S, Numis AL, et al. Neonatal presentation of genetic epilepsies: early differentiation from acute provoked seizures. *Epilepsia.* 2021;62(8):1907–20.
 101. Alharbi HM, Pinchefskey EF, Tran MA, Salazar Cerda CI, Parokaran Varghese J, Kamino D, et al. Seizure burden and neurologic outcomes after neonatal encephalopathy. *Neurology.* 2023;100:e1976–84.
 102. Yozaowitz E, Pressler RM, Shellhaas R. Treatment of neonatal seizures. In: Engel J, Moshe SL, editors. *Textbook of epilepsy 2023.* (in press).
 103. Favié LMA, Huitema ADR, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten H, et al. Lidocaine as treatment for neonatal seizures: evaluation of previously developed population pharmacokinetic models and dosing regimen. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(1):75–84.
 104. Favié LMA, Groenendaal F, van den Broek MPH, Rademaker CMA, de Haan TR, van Straaten HLM, et al. Phenobarbital, midazolam pharmacokinetics, effectiveness, and drug-drug interaction in asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia. *Neonatology.* 2019;116(2):154–62.

ДОПОМІЖНА ІНФОРМАЦІЯ

Додаткову допоміжну інформацію можна знайти в онлайн-версії статті на сайті видавництва. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.17745>

Translation - Private Entrepreneur «Victoria Sydorenko» (reshetchenko91@gmail.com)

Verification of the translation – Olga Sukhonosova, Yana Martynenko

Independent expert of the verification – Andriy Dubenko.