Инициальная терапия окскарбазепином при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых

Пушкарь Т.Н.¹, Ажигова А.М.¹, Власов П.Н.¹, Кожокару А.Б.²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, Москва ¹Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр.1; ²Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Окскарбазепин (OKC) — противоэпилептический препарат (ПЭП), используемый у детей и у взрослых пациентов в качестве инициальной и дополнительной терапии фокальной эпилепсии (ФЭ). Он применяется в России с 2007 г., однако до настоящего времени опубликованы лишь единичные исследования по его применению у российских пациентов.

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости OKC в качестве инициальной терапии $\Phi \ni y$ взрослых и подростков, а также изучение динамики индекса эпилептиформной активности $(U \ni A)$ на фоне лечения и ее взаимосвязи с эффективностью и переносимостью терапии.

Пациенты и методы. Оценивались показатели эффективности, переносимости терапии и ИЭА у 89 взрослых пациентов в возрасте 15—75 лет с впервые выявленной ФЭ на протяжении 12 мес. Полученные показатели сравнивались в трех группах пациентов в зависимости от принимаемой дозы препарата. Переносимость оценивалась по Шкале оценки побочных эффектов антиэпилептических препаратов (Side Effects of Anti-Epileptic Drugs, SIDAED). Эффективность оценивали по показателю удержания на терапии и изменению частоты приступов. Во время каждого визита (исходный, через 1, 3, 6 и 12 мес) оценивалась динамика ИЭА при проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (4—24 ч).

Результаты и обсуждение. Удержание на монотерапии ОКС за 12 мес было достигнуто в 71,9% случаев, из них почти в половине случаев (46,1%) отмечена медикаментозная ремиссия. Более половины пациентов (52,9%) принимали препарат в дозе 1200 мг/сут, 12,3% — в дозе <1200 мг/сут, и лишь в 6,7% случаев доза превышала 1200 мг/сут. Нежелательные явления отмечены в 9% наблюдений. За время наблюдения суммарный ИЭА снизился в 2,54 раза и отражал эффективность проводимой терапии.

Заключение. Таким образом, ОКС продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в качестве стартового ПЭП в терапии ФЭ. Снижение суммарного индекса эпилептиформной активности в 2,54 раза позволяет использовать данный по-казатель в качестве количественного маркера эффективности терапии ОКС.

Ключевые слова: окскарбазепин; монотерапия окскарбазепином; противоэпилептические препараты; фокальная эпилепсия; индекс эпилептиформной активности; биомаркеры эпилепсии.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Пушкарь ТН, Ажигова АМ, Власов ПН, Кожокару АБ. Инициальная терапия окскарбазепином при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):67–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-67-74

Oxcarbazepine as the initial monotherapy of focal epilepsy in adolescents and adults Pushkar T.N.', Azhigova A.M.', Vlasov P.N.', Kozhokaru A.B.²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow;
²A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA of Russia, Moscow
¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ²23, Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia

Oxcarbazepine (OXC) is an antiepileptic drug (AED) used in children and adults as initial and adjunctive therapy for focal epilepsy (FE). It has been used in Russia since 2007; however, only a few studies have been published on its use in Russian patients to date.

Objective: to assess the effectiveness and tolerability of OXC as initial therapy for FE in adults and adolescents, as well as to study epileptiform activity index (EAI) changes during treatment and its relationship with treatment effectiveness and tolerability.

Patients and methods. We evaluated treatment effectiveness and tolerability and EAI in 89 adults with newly diagnosed FE aged 15–75 years for 12 months. Patients were divided into three subgroups according to the OXC treatment regimen. Side Effects of Anti-Epileptic Drugs (SIDAED) scale was used to assess treatment tolerability. Retention rate and seizure frequency changes were used to evaluate treatment effectiveness. EAI changes were assessed with video electroencephalography monitoring (4–24 h) during each visit (baseline, after 1, 3, 6, and 12 months).

Results and discussion. The retention rate in patients on OXC monotherapy after 12 months was 71.9%, almost one-half of them (46.1%) achieved sustained remission. More than half of patients (52.9%) were prescribed 1200 mg/day of OXC, 12.3% - <1200 mg/day, and only in 6.7% of patients the dose exceeded 1200 mg/day. Side effects were observed in 9% of the cases. A 2.54-fold reduction in mean EAI index was observed during follow-up representing treatment effectiveness.

Conclusion. OXC, as the initial AED for FE, has demonstrated high treatment effectiveness and tolerability. In addition, total EAI 2.5-fold reduction allows its usage as an additional quantitative marker of OXC treatment effectiveness.

Keywords: oxcarbazepine; AED monotherapy; focal epilepsy; epileptiform activity index; epilepsy biomarkers.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Pushkar TN, Azhigova AM, Vlasov PN, Kozhokaru AB. Oxcarbazepine as the initial monotherapy of focal epilepsy in adolescents and adults. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(3):67–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-67-74

Заболеваемость эпилепсией составляет от 33 до 57 случаев на 100 тыс. человек по всему миру в год [1—3]. При правильно подобранном лечении с использованием противоэпилептических препаратов (ПЭП) достижение ремиссии возможно приблизительно в 70% случаев [4, 5]; соответственно в 30% — наблюдается фармакорезистентность [6].

Идеальный ПЭП для лечения пациента со структурной эпилепсией должен не только контролировать эпилептические приступы, но и обладать хорошей переносимостью и безопасностью при длительном применении, благоприятным фармакокинетическим профилем, минимумом лекарственных взаимодействий и отсутствием необходимости в проведении лекарственного мониторинга, а также иметь низкую рыночную цену. Ни один из ныне существующих ПЭП не обладает всем набором необходимых требований, в связи с чем при выборе препарата обращают внимание и на его преимущества со стороны других факторов, таких как возраст, пол, вероятность наступления беременности, типы приступов, одновременный прием других препаратов, наличие коморбидности [7].

Золотым стандартом стартовой терапии эпилепсии является монотерапия ПЭП, к преимуществам которой относятся возможность оценки эффективности и нежелательных явлений (НЯ), исключение риска межлекарственных взаимодействий, повышение приверженности лечению и снижение его стоимости [8].

Окскарбазепин (ОКС) одобрен к применению во многих странах как в качестве препарата монотерапии, так и в комбинации с другими ПЭП при приступах с фокальным началом и переходом в билатеральные тонико-клонические у детей в возрасте 1 мес и старше, а также при тонико-клонических приступах у детей в возрасте 2 лет и старше [9, 10].

В России публикации по применению ОКС единичны [9, 11–14], что обусловливает необходимость проведения дальнейших исследований по его использованию в лечении пациентов с фокальной эпилепсией [15, 16].

Цель исследования — изучить эффективность, переносимость, показатель удержания на терапии и динамику индекса эпилептиформной активности (ИЭА) при инициальной монотерапии ОКС у пациентов с дебютом фокальной эпилепсии (ФЭ).

Пациенты и методы. В исследование было включено 89 пациентов старше 14 лет (от 15 до 75 лет), в том числе 44 (49,4%) женщины и 45 (50,6%) мужчин, с ФЭ, установленной впервые в соответствии с современным определением ILAE 2014 г. [17], до начала исследования не получавшие противоэпилептическую терапию. Перед началом исследования все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: 1) впервые выявленная $\Phi \ni$; 2) информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: 1) неподтвержденный диагноз эпилепсии и неэпилептические приступы; 2) отсутствие эпилептических приступов — медикаментозная/спонтанная ремиссия; 3) идиопатические (генетические) Φ 3; 4) тяжелая соматическая патология, декомпенсация хронических заболеваний; 5) онкологические, в том числе нейроонкологические, заболевания; 6) беременность и лактация; 7) отказ от участия в исследовании.

По локализации эпилептического очага преобладали лобная (n=37; 41,6%) и височная (n=36; 40,5%), существенно реже были выявлены теменная (n=10; 11,2%) и затылочная (n=6; 6,7%).

Результаты МРТ-исследования позволили определить эпилептогенный субстрат у 37 (41,6%) пациентов: гетеротопия — у 1 (1,1%1), склероз гиппокампа — у 4 (4,5%), глиозные изменения — у 24 (27,0%) [в том числе у 13 (14,6%) — вследствие перенесенного инсульта, у 11 (12,4%) — вследствие черепно-мозговой травмы], кавернома — у 8 (9,0%). Оставшимся 52 пациентам (58,4%), у которых при нейровизуализации не удалось выявить структурные изменения, диагноз устанавливался на основании клинико-электроэнцефалографических характеристик.

По частоте приступов распределение получилось следующим: единичные (крайне редкие) приступы (1 раз в 6 мес) зарегистрированы у 41 пациента (46%), редкие (1 раз в 2–3 мес) — у 18 (20,2%), частые (1–4 раза в месяц) — у 29 (32,5%) и очень частые (\geqslant 4 раз в месяц) — у одного пациента (1,1%). По кратности приступов пациенты были разделены на группы: с одиночными приступами были 62 пациента (69,7%), с повторными — 22 (24,7%), с серийными — 3 (3,4%) и со статусным течением — 2 (2,2%).

Длительность исследования составила 12 мес. За этот период было проведено пять контрольных посещений врача: при первом посещении устанавливался диагноз и назначалось лечение ОКС в стартовой дозе. Второе посещение врача осуществлялось через 1 мес, по достижении насыщающей дозы, 3-е посещение — через 3 мес, 4-й визит — через 6 мес и 5-й — через 12 мес от начала проводимой терапии. При необходимости смены ПЭП по причине недостаточной эффективности или возникновения НЯ проводилось внеочередное посещение врача.

Всем пациентам проводилось клинико-неврологическое обследование. Исходно и в последующем при необходимости проводился клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

При каждом посещении пациентам проводился видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭЭГМ) длительностью от 4 до 12 ч, с обязательной регистрацией во сне. Анализировались основные ритмы, наличие и характер эпилептиформной активности в период бодрствования и во сне, также проводилась оценка усредненного ИЭА, который представляет собой отношение количества зарегистрированных эпилептиформных разрядов к продолжительности записи ВЭЭГМ и рассчитывается по формуле:

Для мониторирования побочных эффектов всем пациентам проводились оценка соматического и неврологического статуса, определение лабораторных показателей (натрий сыворотки крови, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, уровень лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, общий анализ мочи), а также оценка субъективных жалоб пациента. Субъективные жалобы оценивались по Шкале оценки побочных эффектов антиэпилептических препаратов (Side Effects of Anti-Epileptic Drugs, SIDAED) [18].

НЯ подразделялись на переносимые, которые корригировались варьированием дозы ОКС и назначением, при необходимости, дополнительных лекарственных средств, и «серьезные» — непереносимые НЯ, потребовавшие замены ОКС. Переносимость НЯ определяли с использованием SIDAED, оценивающей нарушения по следующим 10 категориям:

- 1. Общие симптомы со стороны центральной нервной системы (IIHC).
- Поведенческие нарушения (повышенная раздражительность).
- 3. Симптомы депрессии.
- 4. Когнитивные функции.
- 5. Двигательные расстройства / нарушения координации
- 6. Нарушения со стороны органа зрения.
- 7. Головная боль.
- 8. Косметологические и дерматологические жалобы.
- 9. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта.
- 10. Сексуальная функция и менструации.

Шкала насчитывает 46 пунктов с четырьмя категориями ответов: отсутствие жалоб — 0 баллов, легкие жалобы соответствуют 1 баллу, умеренные и серьезные жалобы — 2 и 3 баллам соответственно. При сумме ≤20 баллов НЯ рассматривались как переносимые, >20 баллов — как непереносимые, требующие смены препарата.

Эффективность терапии ОКС оценивали по следующим показателям: медикаментозная ремиссия устанавливалась при исчезновении приступов на протяжении 12 мес, эффективность терапии — при снижении частоты приступов более чем на 50% (группа респондеров), недостаточный

эффект — при снижении частоты приступов менее чем на 50%, фармакодинамическая аггравация — в случае учащения приступов или появления приступов нового типа.

Также оценивали показатель «удержания на монотерапии» за 12 мес, который отражает приемлемые для пациента уровни эффективности и переносимости ОКС, при которых он продолжает принимать препарат (группа ремиссии и респондеры, за исключением пациентов, которым ОКС был отменен, и/или пациентов, переведенных на дуотерапию).

Терапевтическая тактика заключалась в повышении дозы ОКС до прекращения приступов или существенного снижения их количества. При недостаточной эффективности (снижении частоты приступов, однако неполном их контроле) на фоне приема высоких доз ОКС добавлялся другой ПЭП (дуотерапия). При возникновении труднопереносимых НЯ на этапе титрации препарата проводилась быстрая замена ОКС на другой ПЭП.

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS Statistics 26.0. При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для непараметрического статистического анализа использовался критерий Фридмана, при этом различия считались статистически значимыми при p<0,0.5. С целью определения взаимосвязи усредненного ИЭА с клинической характеристикой заболевания был проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана (<0,2 — очень слабая корреляция; 0,2—0,5 — слабая корреляция; 0,5—0,7 — средняя корреляция; 0,7—0,9 — высокая корреляция; >0,9 — очень высокая корреляция).

Результаты. *Коррекция схемы терапии за весь период на-блюдения.* Во время 2-го визита коррекция смены терапии была проведена в 19,1% случаев (n=17), 3-го — в 7,8% (n=7), 4-го — в 4,5% (n=4), 5-го — в 3,3% случаев (n=3; табл. 1).

К концу периода наблюдения (12 мес) на монотерапии ОКС находилось 64 пациента (71,9%).

Замена ОКС на монотерапию другим $\Pi \ni \Pi$ в связи с НЯ была произведена у 8 (9%) пациентов; из них троим (3,4%) назначен леветирацетам, пяти (5,6%) — лакосамид.

Дуотерапия на основе ОКС осуществлялась в 17 случаях (19,1%) в комбинациях: ОКС + вальпроевая кислота — в двух случаях (2,2%), ОКС + леветирацетам — в 14 (15,7%) и ОКС + лакосамид — в одном случае (1,1%; табл. 2).

Таблица 1. Коррекция схемы терапии у обследованных пациентов, $n\ (\%)$

Table 1. Correction of treatment regimen in the study population, n(%)

Терапевтическая тактика	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит	Итого
Монотерапия ОКС	74 (83,1)	68 (76,4)	64 (71,9)	64 (71,9)	64 (71,9)
Увеличение дозы основного препарата	2 (2,2)	1 (1,1)	-	-	3 (3,4)
Смена препарата (монотерапия)	5 (5,6)	2 (2,2)	1 (1,1)	-	8 (9,0)
Перевод на дуотерапию	10 (11,2)	4 (4,5)	3 (3,4)	3 (3,4)*	17 (19,1)*

Примечание. * — во время 5-го визита в связи с неэффективностью дуотерапия была изменена у тех же трех пациентов, что и во время 4-го визита.

Эффективность терапии у всех пациентов к 12-му месяцу наблюдения. Удержание на монотерапии ОКС через 12 мес отмечалось у 64 (71,9%) пациентов, из них у 41 (46,1%) была достигнута клиническая ремиссия по приступам, эффективность >50% отмечена в 23 случаях (25,8%).

При переключении на альтернативную монотерапию другими препаратами ремиссия была достигнута в 4 случаях (4,5%), респондеров было двое (2,2%), недостаточный эф-

Таблица 2.Динамика частоты приступов за 12 мес, п (%)Table 2.Seizure frequency changes over 12 months, n (%)

Терапия	Ремиссия по приступам	Снижение частоты >50% (респондеры)	Снижение частоты <50% (недостаточная эффективность)	Bcero (n=89)			
Монотерапия							
OKC	41 (46,1)	23 (25,8)	-	64 (71,9)			
Леветирацетам	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	3 (3,4)			
Лакосамид	3 (3,4)	1 (1,1)	1 (1,1)	5 (5,6)			
Дуотерапия							
ОКС + вальпроевая кислота	1 (1,1)	1 (1,1)	-	2 (2,2)			
ОКС + леветирацетам	1 (1,1)	5 (5,6)	8 (9,0)	14 (15,7)			
ОКС + лакосамид*	_	_	1 (1,1)	1 (1,1)			

Примечание. * — один пациент (1,1%) принимал OKC + лакосамид (оба препарата влияют на потенциал-зависимые натриевые каналы: OKC — по механизму быстрой инактивации, лакосамид — медленной). У пациента на фоне терапии OKC в дозе 1200 мг/сут развились непереносимые НЯ, в связи с чем была рекомендована его замена на лакосамид 400 мг/сут. Вследствие того что пациент испытывал выраженный страх отмены OKC, было принято решение приема двух препаратов (лакосамид $300 \, \text{мг/сут} + \text{OKC } 600 \, \text{мг/сут}$) с хорошей переносимостью.

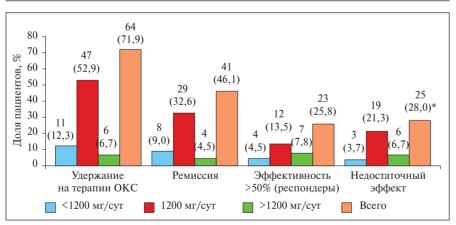


Рис. 1. Эффективность монотерапии ОКС за 12-месячный период наблюдения в зависимости от дозы ОКС, п (%).

*Один пациент был переведен с дозы 900 мг/сут на дозу 1200 мг/сут, которая оказалась эффективной. Двое пациентов также были переведены с дозы 1200 мг/сут на эффективную дозу >1200 мг/сут

Fig. 1. ОХС monotherapy treatment effectiveness over 12 months follow-up period depending on the ОХС dose, п (%).

*In one patient, the dose was switched from 900 mg/day to 1200 mg/day, which proved to be effective. In two patients, the doses were switched

from 1200 mg/day to a more effective dose >1200 mg/day

фект (<50% урежения приступов) был отмечен также у двух пациентов (2.2%).

Дуотерапия на основе ОКС осуществлялась в 17 случаях (19,1%): ремиссия достигнута у двух больных (2,2%); группа «респондеров» составила 6 (6,7%) пациентов; недостаточный эффект отмечен у 9 (10,1%) обследованных.

В табл. 2 представлена динамика частоты приступов у всех включенных в исследование пациентов за 12-месячный период наблюдения.

Эффективность монотерапии ОКС за 12-месячный период наблюдения в зависимости от суточной дозы ОКС представлена на рис. 1.

Нежелательные явления. Замена ОКС на другой препарат в связи с НЯ была проведена в 8 случаях (9,0%; табл. 3). Среди НЯ наиболее часто встречались симптомы со стороны ЦНС, поведенческие нарушения, симптомы депрессии, когнитивные нарушения, нарушения координации, нарушения со стороны органа зрения, головная боль, диспепсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта. В пяти наблюдениях (5,6%) выявлялась лабораторно верифицированная гипонатриемия, (3,3%) — отмечались другие непереносимые НЯ.

Таким образом, к смене терапии ОКС на другой препарат приводили такие НЯ, как симптомы непереносимости со стороны ЦНС и гипонатриемия.

Следует отметить, что у всех 5 (5,6%) пациентов с развитием гипонатриемии и выраженных субъективных жалоб на фоне терапии ОКС общий балл по шкале SIDAED был более 20. Соответственно, всем пациентам с более чем 20 баллами по шкале SIDAED в обязательном порядке следует проводить исследование концентрации Na⁺. Корреляций между дозой ОКС и непереносимыми НЯ, а также между возникновением НЯ и динамикой ИЭА выявлено не было.

Выраженность НЯ в зависимости от дозы представлена в табл. 4.

Как следует из табл. 4, НЯ наблюдались преимущественно на этапе титрации дозы и не зависели от суточной дозы ОКС.

Субклинические ЭЭГ-паттерны. При проведении ВЭЭГМ за весь период наблюдения (12 мес) у 18 (20,2%) пациентов были зарегистрированы субклинические ЭЭГ-паттерны эпилептических приступов с фокальным началом: во время 2-го визита — у 11 (12,4%), 3-го — у 4 (4,5%), во время

 Таблица 3.
 Все НЯ, потребовавшие замены ОКС

Table 3. SEs, that required AED change

№ пациента	Визит	Доза ОКС, мг/сут	Лабораторные изменения (гипонатриемия), уровень Na ⁺ , ммоль/л (норма — 136—145 ммоль/л)	общий балл	SIDAED когнитивные функции	физические функции
1	2-й	1200	-	21	11	10
2	2-й	900	132	24	11	13
3	2-й	1200	131	26	11	15
4	2-й	1200	-	23	11	12
5	2-й	1200	130	23	11	12
6	3-й	1200	131	24	10	14
7	3-й	1200	-	25	11	14
8	4-й	1500	130	23	11	12

4-го и 5-го визитов — у 3 (3,4%). Наличие субклинических паттернов эпилептических приступов учитывалось в каждом конкретном случае, что влияло на тактику лечения.

ИЭА. Усредненный ИЭА представляет собой отношение количества зарегистрированных эпилептиформных разрядов к продолжительности записи ВЭЭГМ. В результате проверки переменной ИЭА было выявлено, что распределение данного показателя отличается от нормального, что также

подтвердилось коэффициентом вариации Cv (91,6). Непараметрический анализ ИЭА с помощью критерия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса установил статистически значимые различия изучаемой переменной и нормального распределения (p<0,001).

Динамика усредненного ИЭА оказалась следующей: исходный ИЭА до начала лечения составил 2,11 [0; 3,0], а через 12 мес -0.83 [0; 1,64] (p<0,001), соответственно за 12 мес монотерапии ОКС усредненный ИЭА снизился в 2,54 раза (p<0,05). Показатели ИЭА по визитам отражены в табл. 5.

Анализ, проведенный с использованием критерия Фридмана, установил статистически значимые изменения ИЭА на всех этапах наблюдения: через 1, 3, 6 и 12 мес от начала лечения (р<0,001). Через 1 мес от начала лечения ИЭА снижался в 53 (59,6%), а через 12 мес — в 64 (71,9%) наблюдениях (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа выявлена всего одна статистически значимая отрицательная корреляционная связь между усредненным ИЭА и удержанием на монотерапии (rxy=-0,280; p=0,008).

Обсуждение. ОКС был синтезирован в 1966 г., а к применению в качестве ПЭП впервые одобрен в Дании в 1990 г. Синтез ОКС преследовал цель создания препарата, сопоставимого по эффективности с карбамазепином (КБЗ), однако с меньшим количеством побочных эффектов. Принципиальное отличие ОКС от препаратов

Таблица 4. Средний балл НЯ по шкале SIDAED в зависимости от дозы ОКС, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 4. Mean SIDAED SEs score depending on the OXC dose, Me [25; 75 percentiles]

Доза, мг/сут	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит
<1200	6 [5; 8]	2 [2; 3]	2 [0; 3]	1 [0; 2]
1200	6 [4; 8]	4 [2; 6]	2 [0; 4,5]	3 [0; 4]
>1200	5 [3,5; 7]	4 [2,5; 4,5]	4 [2; 5,5]	2 [0,5; 3]

группы КБЗ в том, что он имеет иной путь метаболизма: не образуется 10,11-эпоксид — активный метаболит КБЗ, с которым традиционно связывают его основные побочные эффекты. Многие работы подтвердили эффективность ОКС, сопоставимую с таковой КБЗ, а также выявили его явное преимущество — меньшее количество НЯ [19, 20].

Таблица 5. Усредненный ИЭА и статистическая значимость различий значения данного показателя на разных этапах наблюдения,
Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 5. Mean EAI and statistical significance of its differences during different follow-up visits,
Me [25; 75 percentiles]

Визит	Усредненный ИЭА	р
1-й (до лечения)	2,11 [0,00; 3,0]	
2-й (через 1 мес)	1,28 [0,00; 2,02]	p ₁₋₂ <0,001
3-й (через 3 мес)	1,05 [0,00; 1,93]	$p_{1-3} < 0.001$ $p_{1-4} < 0.001$
4-й (через 6 мес)	1,11 [0,00; 1,69]	$p_{1-4} < 0.001$ $p_{1-5} < 0.001$
5-й (через 12 мес)	0,83 [0,00; 1,64]	

Настоящее исследование указывает на высокую эффективность и хорошую переносимость монотерапии ОКС у подростков и взрослых пациентов при инициальной терапии впервые диагностированной ФЭ.

Эффективность ОКС была доказана во многих рандомизированных контролируемых клинических исследованиях [20–22]. Большинство ранних исследований эффективности ОКС были посвящены его использованию в качестве монотерапии, а не дополнения к основному ПЭП – нестандартное явление при изучении новых ПЭП [20–22]. Также проводились сравнительные исследования между ОКС, КБЗ, фенитоином, вальпроевой кислотой, леветирацетамом и другими новыми ПЭП [20, 23, 24]. Большое независимое мультицентровое исследование SANAD (Standard And New Antiepileptic Drugs), посвященное изучению монотерапии ПЭП у пациентов с ФЭ, показало схожую эффективность КБЗ, ламотриджина и ОКС, однако более низкую эффективность и соответственно удержание на ПЭП габапентина и топирамата [19, 25].

При сравнении полученных результатов эффективности применения ОКС при $\Phi \Theta$ с ранее проведенными исследованиями существует достаточно большой разброс показателей (табл. 6), что, вероятно, обусловлено разнородностью групп наблюдения.

Основными НЯ при приеме ОКС являются сонливость, головокружение, тошнота, головная боль, атаксия,

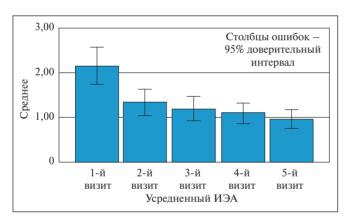


Рис. 2. Динамика ИЭА в процессе лечения **Fig. 2.** EAI changes during treatment

диплопия. Изредка, у 2–4% пациентов, возникает аллергическая реакция в виде кожной сыпи, что является главной причиной отказа пациентов от препарата. Кросс-реактивность между КБЗ и ОКС составляет около 25–30%, поэтому ОКС может составлять хорошую альтернативу КБЗ при развитии аллергических реакций на фоне его приема [21].

В настоящем исследовании частота непереносимых НЯ, оцененных по шкале SIDAED, при которых потребовалась смена терапии, составила 9,0% (n=8), что сопоставимо с данными других опубликованных работ. В исследовании А.С. Петрухина и соавт. [12] НЯ отмечались в 6,7% случаев (n=4); К.Ю. Мухина и соавт. [11] — в 10% (n=2). С.Г. Бурд и соавт. [13] отмечали серьезные НЯ в 3,2% наблюдений.

ОКС и КБЗ обладают эффектом, сходным с действием антидиуретическиого гормона. Этим сходством обусловлено возможное развитие гипонатриемии при терапии данными препаратами, причем ОКС вызывает это осложнение чаще, чем КБЗ: около 26 и 46% соответственно. Гипонатриемия диагностируется при уровне Na+ в крови ≤134 ммоль/л, а тяжелая гипонатриемия — при концентрации № 4 ≤128 ммоль/л. Клинически гипонатриемия может проявляться тошнотой, рвотой, головной болью, головокружением, но зачастую проходит бессимптомно. Основными факторами риска возникновения данного НЯ являются возраст старше 40 лет, высокая концентрация ОКС в крови, одновременный прием других ПЭП, диуретиков. Наибольший риск гипонатриемии отмечается в первые 2 мес от начала терапии, затем показатели стабилизируются [29]. Гипонатриемия является дозозависимым побочным эффектом и может быть предупреждена ограничением потребления большого количества жидкости пациентом [30]. В проведенном исследовании в 5 случаях (5,6%) были выявлены явления гипонатриемии, в связи с чем проводилась смена ПЭП. При этом взаимосвязи между дозой ОКС и непереносимыми НЯ, а также корреляции между НЯ и ИЭА выявлено не было.

Настоящее исследование выявило постоянную динамику снижения усредненного ИЭА от исходных значений 2,11 [0,00; 3,0] до 1,28 [0,00; 2,02] через 1 мес (p<0,001), 1,05 [0,00; 2,02] через 3 мес, 1,11 [0,00; 1,69] через 6 мес и 0,83 [0,00; 1,64] через 12 мес. В целом за оцениваемый период

Таблица 6.Сравнение показателей эффективности и переносимости ОКС в различных исследованияхTable 6.Comparation of OXC treatment effectiveness and tolerability in various studies

Данные об исследовании	G. Pauletto и соавт., 2005 [26]	W. Martinez и соавт., 2006* [27]	Е.А. Dogan и соавт., 2008 [28]	Собственные данные
Число участников	202	232	147	89
Полная ремиссия по приступам в течение 12 мес, $\%$	72,2	18	62,6	46,1
Снижение приступов на 50% и более, %	90,7	52	-	25,8
Показатель «удержание на монотерапии ОКС» за 12 мес, $\%$	-	-	-	71,9
Частота развития НЯ, послуживших причиной отмены ОКС, $\%$	16,3**	17,1	8,8	9

Примечания. * — ОКС применялся в качестве альтернативной монотерапии; ** — частота НЯ у пациентов с впервые выявленной и рефрактерной ФЭ при приеме ОКС в виде монотерапии и в комбинации с другими ПЭП.

наблюдения усредненный ИЭА снизился в 2,54 раза (p<0,05). Также была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость усредненного ИЭА и показателя удержания на монотерапии ОКС (rxy=-0,280; p=0,008). ОКС оказывал выраженное влияние на интериктальную и иктальную ЭЭГ по данным ВЭЭГМ с записью сна: монотерапия ОКС приводила к редукции пик- и полипик-волновых разрядов и субклинических ЭЭГ-паттернов, а ИЭА значимо снизился от исходного визита к 12-му месяцу исследования (p<0,001). Соответственно ИЭА может быть использован в качестве дополнительного объективного показателя эффективности проводимой терапии ОКС при ФЭ.

Заключение. ОКС является эффективным и перспективным препаратом для инициальной монотерапии ФЭ. Показатель удержания на терапии ОКС за 12-месячный период отмечен у 64 (71,9%) пациентов; из них у 11 (46,1%) достигнута медикаментозная ремиссия, у 23 (25,8%) зафиксировано снижение частоты приступов более чем на 50%. При оценке переносимости терапии суммарная частота НЯ за период наблюдения составила всего 9,0% (n=8). Применение ОКС при ФЭ на протяжении 12 мес наблюдения привело к значимому снижению ИЭА в 2,54 раза (p<0,05), что отражает эффективность проводимой терапии и возможность использования данного показателя в качестве объективного маркера эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Annegers JF, Dubinsky S, Coan SP, et al. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic, urban health maintenance organizations. *Epilepsia*. 1999 Apr;40(4):502-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00748.x
- 2. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the «common» neurologic disorders? *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):326-37.
- doi: 10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3
- 3. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Nov;61(5):433-43. doi: 10.1136/jnnp.61.5.433
- 4. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Бином; 2019.
- [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. Moscow: Binom; 2019 (In Russ.)].
- 5. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018 Dec;59(12):2179-93. doi: 10.1111/epi.14596. Epub 2018 Nov 13.
- 6. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000 Oct;9(7):464-8. doi: 10.1053/seiz.2000.0442
- 7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
- 8. Santulli L, Coppola A, Balestrini S, Striano S. The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs. *Pharmacol Res.* 2016 May;107:211-9. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.016. Epub 2016 Mar 16.
- 9. Белоусова ЕД, Мухин КЮ, Ермоленко НА и др. Эффективность и безопасность монотерапии трилепталом (окскарбазепин) у детей и подростков. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(5):45-50.

- [Belousova ED, Mukhin KYu, Yermolenko NA, et al. Efficiency and safety of monotherapy with trileptal (oxcarbazepine) in children and adolescents. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. C.C. Korsakova.* 2010;110(5):45-50 (In Russ.)].
- 10. Geng H, Wang C. Efficacy and safety of oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Mar 2;13:685-95. doi: 10.2147/NDT.S130269. eCollection 2017.
- 11. Мухин КЮ, Пылаева ОА, Бородин РА, Мухина ЛН. Сравнительная эффективность и переносимость монотерапии Депакином хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином при симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии (Исследование института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии. 2015;10(1):4-15.
- [Mukhin KYu, Pylayeva OA, Borodin RA, Mukhina LN. Comparative efficacy and tolerability of monotherapy with Depakine chronosphere, drugs of carbamazepine group with extended release and oxcarbazepine in symptomaticand cryptogenic focal epilepsy (Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii*. 2015;10(1):4-15 (In Russ.)].
- 12. Петрухин АС, Воронкова КВ, Белоусова ЕД и др. Оценка эффективности, переносимости и безопасности монотерапии Трилепталом у детей с фокальными формами эпилепсии. Проспективное открытое многоцентровое 24-недельное исследование. *Русский журнал детской неврологии*. 2009;4(1):14-25. [Petrukhin AS, Voronkova KV, Belousova ED, et al. Assessment of efficacy, tolerability and safety of Trileptal* monotherapy in children with focal epilepsy. Prospective open multicen-
- 13. Бурд СГ, Глухова ЛЮ, Бадалян ОЛ. Изучение эффективности и безопасности моно- и комбинированной терапии эпилепсии окскарбазепином у взрослых. *Журнал*

tric 24-week study. Russkiy zhurnal detskoy

nevrologii. 2009;4(1):14-25 (In Russ.)].

- неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(6):66-9.
- [Burd SG, Glukhova LIu, Badalian OL. Efficacy and safety of the mono- and combined therapy with oxcarbazepine in adult patients. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(6):66-9 (In Russ.)].
- 14. Зенков ЛР. Роль окскарбазепина в терапии эпилепсии. *Consilium medicum*. 2005;7(8):710-4.
- [Zenkov LR. The role of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. *Consilium medicum*. 2005;7(8):710-4 (In Russ.)].
- 15. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr.* Jul-Aug 2018;18(4):269-78. doi: 10.5698/1535-7597.18.4.269
- 16. Власов ПН, Молочкова ВВ. Применение окскарбазепина (трилептал) у молодых женщин, страдающих эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;(6):72-5. [Vlasov PN, Molochkova VV. The use of oxcarbazepine (trileptal) in young epileptic women. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2009;(6):72-5 (In Russ.)].
- 17. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14. 18. Uijl SG, Uiterwaal CSMP, Aldenkamp AP, et al. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem
- to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure*. 2006 Jun;15(4):242-8. doi: 10.1016/j.seizure.2006.02.009. Epub 2006 Mar 23.
- 19. Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess.* 2007 Oct;11(37):iii-iv, ix-x, 1-134. doi: 10.3310/hta11370

- 20. Koch MW, Polman SKL. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD006453. doi: 10.1002/14651858.CD006453.pub2
- 21. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, et al. Oxcarbazepine: double-blind randomized, placebo-controlled, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology*. 1999 Mar 10;52(4):732-7. doi: 10.1212/wnl.52.4.732
- 22. French JA, Baroldi P, Brittain ST, Johnson JK. Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XRTM) as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand*. 2014 Mar;129(3):143-53. doi: 10.1111/ane.12207. Epub 2013 Dec 21.
- 23. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy.

- *Epilepsy Res.* 1997 Jun;27(3):195-204. doi: 10.1016/s0920-1211(97)00024-7
- 24. Christe W, Kramer G, Vigonius U, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997 Mar;26(3):451-60. doi: 10.1016/s0920-1211(96)01013-3
- 25. Bonnett L, Smith CT, Smith D, et al. Prognostic Factors for Time to Treatment Failure and Time to 12 Months of Remission for Patients With Focal Epilepsy: Post-Hoc, Subgroup Analyses of Data From the SANAD Trial. *Lancet Neurol.* 2012 Apr;11(4):331-40. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70018-2. Epub 2012 Feb 28.
- 26. Pauletto G, Bergonzi P. Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice. *Seizure*. 2006 Apr;15(3):150-5. doi: 10.1016/j.seizure.2005.12.008. Epub 2006 Jan 24.

- 27. Martinez W, Ingenito A, Blakeslee M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav.* 2006 Nov;9(3):448-56. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.04.022. Epub 2006 Sep 7.
- 28. Dogan EA, Usta BE, Bilgen R, et al. Efficacy, tolerability, and side effects of oxcarbazepine monotherapy: a prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008 Jul;13(1):156-61. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.02.001. Epub 2008 Mar 10.
- 29. Novartis. Oxcarbazepine. Data on file. Basle: 1998.
- 30. Berghuis B, van der Palen J, de Haan G-J, et al. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jul;58(7):1227-33. doi: 10.1111/epi.13777. Epub 2017 May 24.

Поступила/отрецензирована/принята к печати Received/Reviewed/Accepted 1.02.2021/10.04.2021/15.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Пушкарь Т.Н. https://orcid.org/0000-0002-7437-5214 Ажигова А.М. https://orcid.org/0000-0003-1345-1049 Власов П.Н. https://orcid.org/0000-0001-8321-5864 Кожокару А.Б. https://orcid.org/0000-0001-9306-1686