

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

АЖИГОВА АСЯ МАГОМЕТОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ МОНОТЕРАПИИ
ОКСКАРБАЗЕПИНОМ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ФОКАЛЬНОЙ
ЭПИЛЕПСИИ У ВЗРОСЛЫХ**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
заслуженный врач РФ, профессор,
доктор медицинских наук
Павел Николаевич Власов

Москва – 2023

Оглавление

<u>ВВЕДЕНИЕ</u>	<u>4</u>
<u>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</u>	<u>12</u>
КАРБАМАЗЕПИН И ОКСКАРБАЗЕПИН.....	14
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКС В ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ФЭ.....	15
ПРОФИЛЬ ПЕРЕНОСИМОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ОКС	18
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ФЭ.....	21
КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В ПРОГНОЗЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЭП	25
МАРКЕРЫ ЭПИЛЕПСИИ.....	28
ИНТЕРИКТАЛЬНАЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНАЯ АКТИВНОСТЬ.....	29
ИНТЕРИКТАЛЬНАЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНАЯ АКТИВНОСТЬ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ.....	30
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	33
<u>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</u>	<u>35</u>
2.1. ОБЩИЙ ДИЗАЙН И МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.2. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ.....	37
2.3. ПОКАЗАТЕЛЬ УДЕРЖАНИЯ НА ТЕРАПИИ.....	39
2.4. ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ	40
2.5. НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.6. ВИДЕО-ЭЭГ МОНИТОРИНГ	43
2.7. ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.8. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ.....	44
2.9. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ	45
<u>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</u>	<u>46</u>
3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ГРУППАХ ИНИЦИАЛЬНОЙ МОНОТЕРАПИИ ОКС И КБЗ-КВ	46
3.2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНИЦИАЛЬНОЙ МОНОТЕРАПИИ	55
3.3. КОРРЕКЦИЯ ТЕРАПИИ	59
3.4. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ.....	62
3.4.1. ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ.....	67

3.5. РЕЗУЛЬТАТЫ ВИДЕО-ЭЭГ МОНИТОРИНГА.....	71
3.5.1. ИНДЕКС ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ.....	77
3.6. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ.....	80
3.7. КАТАМНЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ.....	90
3.8. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	95
<u>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</u>	<u>105</u>
<u>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</u>	<u>118</u>
<u>ВЫВОДЫ.....</u>	<u>120</u>
<u>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</u>	<u>121</u>
<u>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</u>	<u>122</u>
<u>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</u>	<u>124</u>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Известно, что эффективная лекарственная терапия позволяет достигнуть долгосрочной ремиссии почти у 70% пациентов с эпилепсией вскоре после начала лечения с использованием одного противоэпилептического препарата (ПЭП) [16]. Согласно последним рекомендациям Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence – NICE), у детей и взрослых с эпилепсией, по возможности, лечение должно проводиться одним ПЭП [78]. У оставшихся 30% пациентов отмечается рефрактерная или резистентная к лечению эпилепсия, которая зачастую требует назначения комбинации ПЭП или применения альтернативных, в том числе хирургических, методов лечения [16, 98]. «Неблагоприятное» течение эпилепсии сопровождается большей выраженностью депрессии, тревожности, агрессии, интроверсии, снижением показателей пластичности, темпа деятельности [13].

Окскарбазепин (ОКС) является относительно новым ПЭП и обладает химическими свойствами, сходными с родственным препаратом – карбамазепином (КБЗ). Он одобрен к применению во многих странах как в качестве монотерапии эпилепсии, так и в комбинации с другими ПЭП; при приступах с фокальным началом и с переходом в билатеральные тонико-клонические у детей в возрасте от 1 мес. и старше, а также при тонико-клонических приступах у детей в возрасте от 2 лет и старше [4].

В соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической лиги от 2013 г. ОКС входит в группу ПЭП третьей линии (уровень исследований С) в терапии фокальной эпилепсии (ФЭ) наряду с габапентином, ламотриджином, фенобарбиталом, топираматом и является препаратом выбора в терапии ФЭ у детей [62]. В настоящее время считается, что современные ПЭП (ОКС, леветирацетам (ЛЕВ), ламотриджин, лакосамид и топирамат) могут рассматриваться в качестве препаратов монотерапии ФЭ, так как их эффективность, по данным исследований, сопоставима с эффективностью ранее разработанных препаратов (КБЗ, клобазама

и вальпроевой кислоты (ВПК)), а переносимость лучше [44, 75]. Так, КБЗ – «золотой стандарт» лечения ФЭ – сопровождался наибольшей выраженностью аффективных нарушений в сравнении с депакином, ламотриджином, финлепсином и фенобарбиталом в исследовании Масловой Н.В. и соавт. [23]. Кроме того, назначение врачами КБЗ в субтерапевтических дозах в связи с боязнью развития нежелательных реакций у пациентов, предположительно, вносит вклад в явление «псевдорезистентности» к КБЗ [9].

Ранее в русскоязычной литературе были опубликованы результаты по сравнительной эффективности и переносимости ОКС с другими ПЭП у детей и взрослых при его применении в качестве стартовой, альтернативной или дуотерапии, однако они не предоставляют достаточных данных по профилю безопасности и эффективности ОКС при терапии взрослых пациентов российской популяции с впервые выявленной ФЭ в связи с рядом ограничений (коротким сроком наблюдения, отсутствием разделения пациентов по формам эпилепсии и режимам приема, включению пациентов детского возраста) [4, 5, 25, 27, 29, 31, 34].

Согласно заключению Американской академии неврологии (American Academy of Neurology – AAN) и Американского эпилептологического общества, сведения об эффективности ОКС в терапии впервые выявленной эпилепсии у взрослых по результатам исследований высокого качества отсутствуют [68]. Также на сегодняшний день нет достаточных данных по профилю безопасности и эффективности ОКС в российской популяции. Данный факт, а также наличие межэтнических различий в чувствительности к препарату [61], делает актуальным проведение настоящего исследования.

Использование количественной оценки эпилептиформной активности (ЭА) в виде индекса эпилептиформной активности (ИЭА) у пациентов с ФЭ на фоне лечения продемонстрировало потенциальную диагностическую и прогностическую способность в качестве маркера заболевания в работах Карлова В. А. и соавт. [15, 18].

Цель работы: Повышение эффективности инициальной монотерапии впервые выявленной фокальной эпилепсии у взрослых.

Задачи работы

1. Определить эффективность терапии окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением у пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией по показателям: достижение контроля над приступами (исчезновение эпилептических приступов или уменьшение их частоты $>50\%$); урежение эпилептических приступов $<50\%$; учащение приступов/присоединение новых типов приступов.

2. Выявить частоту и характер нежелательных явлений монотерапии окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением по системам организма и осуществить их коррекцию.

3. Оценить показатель удержания на инициальной монотерапии окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением за период 6 (12) месяцев.

4. Провести анализ качества жизни пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией при монотерапии окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением.

5. Изучить динамику индекса эпилептиформной активности в связи с особенностью клинических проявлений эпилепсии: исходной частотой приступов, локализацией эпилептического очага, типом эпилептических приступов и их тяжестью на фоне терапии окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением.

Научная новизна

Впервые в открытом наблюдательном исследовании в двух параллельных подгруппах на российской популяции пациентов взрослого возраста с инициальной фокальной эпилепсией изучены эффективность и переносимость окскарбазепина и карбамазепина с контролируемым высвобождением активного вещества на протяжении 6 (12) месяцев.

Впервые показано диагностическое значение итоговой оценки самопросника Side effects of antiepileptic drugs (SIDAED) более 22 баллов в отношении развития непереносимых нежелательных явлений, однако уже при достижении 20 баллов следует целенаправленно исследовать уровень натрия в крови для исключения симптомной гипонатриемии при терапии окскарбазепином или карбамазепином с контролируемым высвобождением.

Впервые оценена возможность использования индекса эпилептиформной активности в качестве количественного маркера эффективности и безопасности в группах пациентов на монотерапии окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением активного вещества.

Впервые проведена оценка качества жизни с использованием опросника Качества жизни у пациентов с эпилепсией-31 – Quality of Life in patients with Epilepsy-31 (QOLIE-31) у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией на фоне стартовой монотерапии окскарбазепином или карбамазепином с контролируемым высвобождением за период 6 (12) месяцев.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования по применению окскарбазепина у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией установлена сопоставимая эффективность, лучшая переносимость и более высокий показатель удержания на нем в сравнении с карбамазепином. Определено диагностическое значение шкалы SIDAED в отношении развития непереносимых нежелательных явлений (при итоговом балле от 22 и выше) и симптомной гипонатриемии (при итоговом балле от 20 и выше). Продемонстрирована диагностическая и прогностическая (в отношении эффективности и безопасности терапии) информативность индекса эпилептиформной активности при монотерапии окскарбазепином и карбамазепином фокальной эпилепсии у взрослых. При анализе динамики индекса эпилептиформной активности установлено, что наиболее выраженное его снижение наблюдается уже в первые два месяца терапии. Показано, что использование шкалы QOLIE-31 позволяет оценить динамику качества жизни на

фоне инициальной монотерапии фокальной эпилепсии окскарбазепином и ретардной формой карбамазепина.

Практическая значимость результатов исследования заключается в возможности применения окскарбазепина в качестве инициальной монотерапии при фокальной эпилепсии у взрослых. Показана эффективность практического применения шкалы SIDAED на этапе подбора терапии и отслеживания динамики. Применение окскарбазепина и ретардной формы карбамазепина достоверно повышает качество жизни пациентов с фокальной эпилепсией к 6 месяцам наблюдения. Индекс эпилептиформной активности следует учитывать в практической работе при подборе терапии.

Методология и методы исследования

Объектом изучения являются взрослые пациенты с впервые выявленной фокальной эпилепсией, получающие инициальную монотерапию окскарбазепином. Обследование проводилось в течение пяти визитов на протяжении 6 месяцев (для части пациентов – шести визитов на протяжении 12 месяцев) и включало в себя проведение клинико-неврологического обследования – исходно и в динамике, клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи – исходно и в последующем при необходимости, видео–ЭЭГ-мониторинга в течение 4–12 ч с оценкой фоновой биоэлектрической активности, регионального замедления, усредненного, суммарного индекса эпилептиформной активности и индекса эпилептиформной активности до, во время и после сна и во время фрагментарных пробуждений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Окскарбазепин является эффективным препаратом в качестве инициальной монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых. Окскарбазепин обладает лучшим профилем переносимости по сравнению с карбамазепином при проведении инициальной терапии у взрослых пациентов.

2. Использование специализированной шкалы оценки SIDAED облегчает выявление и оценку динамики нежелательных явлений на фоне коррекции терапии окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением активного вещества. Суммарный балл более 22 по шкале SIDAED отражает высокую вероятность развития непереносимых нежелательных явлений, а начиная с показателя от 20 баллов следует целенаправленно исследовать уровень натрия в крови для исключения симптомной гипонатриемии.

3. Окскарбазепин характеризуется более высоким показателем удержания на монотерапии по сравнению с карбамазепином пролонгированного действия, что отражает оптимальное соотношение эффективности/переносимости препарата.

4. Применение окскарбазепина в качестве инициальной монотерапии способствует достоверному повышению качества жизни у взрослых пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией за 6-месячный период наблюдения.

5. Применение окскарбазепина приводит к достоверному уменьшению индекса эпилептиформной активности, что объективно отражает эффективность проводимой терапии и возможность использования данного показателя в качестве маркера динамики заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов определяется количеством обследованных пациентов, применением современных методов исследования и адекватной статистической обработкой полученных данных. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры нервных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол №33 от 26 апреля 2023 года). Материалы диссертации были представлены на Конгрессе Европейской академии неврологии 2021 г., Конференции

Международной противоэпилептической лиги 2021 г., Итоговой научной конференции студенческого научного общества МГМСУ им. А. И. Евдокимова 2021 г. и 2022 г., Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» 2023 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 научных статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс в рамках обучения студентов, ординаторов, аспирантов на базе кафедры неврологии лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова, клинического медицинского центра им. А.И. Евдокимова, ординаторов, аспирантов на базе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана; внедрение результатов диссертационной работы в лечебный процесс в рамках алгоритма лечения впервые выявленной фокальной эпилепсии.

Личный вклад автора

Автором поставлены цели и задачи исследования, разработан дизайн и методология исследования, обоснованы основные положения. Самостоятельно отобраны пациенты, проведен сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка лабораторных показателей, анализ данных длительных видео-ЭЭГ-мониторингов, расчет индекса эпилептиформной активности, выполнена статистическая обработка полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, содержит 34 таблицы и иллюстрирована 36 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных лиц и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 34 отечественных и 69 зарубежных источников и 3 публикации автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, поражающим людей различных возрастов, рас и мест проживания. Количество людей, страдающих эпилепсией, по всему миру составляет от 48 до 65 миллионов [16, 59, 77], а по некоторым оценкам – и до 75 миллионов людей [2]. Эпилепсия регистрируется с частотой 61,4 случаев на 100 000 населения в год, а ее распространенность оценивается в 7,6 человек на 1000 населения [55]. В России частота регистрации эпилепсии равна 3,2 случаям на 1000 населения [1, 2, 24].

Согласно этиологической классификации Международной Противозэпилептической Лиги – МПЭЛ (International League Against Epilepsy – ILAE) 2017 года, выделяют структурную, генетическую, инфекционную, метаболическую, иммунную формы эпилепсии и эпилепсию неизвестной этиологии. При этом у одного пациента разные этиологические факторы могут сочетаться [56]. Структурная форма эпилепсии диагностируется по клиническим проявлениям заболевания, соответствующим структурным изменениям головного мозга (при их наличии) и ЭА при ЭЭГ [89].

В соответствии с типом приступов выделяют фокальные и генерализованные эпилепсии. Наиболее часто встречающимся типом эпилептических приступов, как в детской, так и во взрослой популяции является фокальный [43, 65], а ФЭ (структурная и криптогенная) — наиболее частой формой эпилепсии во взрослом возрасте [6, 11].

Основным средством лечения эпилепсии являются ПЭП. Доказано, что при адекватном подборе ПЭП контроля над эпилептическими приступами удастся достичь в двух третях случаев заболевания, при этом «золотым стандартом» в лечении эпилепсии является монотерапия ПЭП [72]. При неудаче двух режимов терапии (одним или несколькими препаратами) в течение 1 года выставляется диагноз фармакорезистентной эпилепсии [42]. Соответственно, фармакорезистентные случаи составляют до одной трети всех случаев эпилепсии. Они являются значимой медицинской и социоэкономической проблемой,

ассоциируясь со значимым снижением качества жизни, инвалидизацией пациентов и увеличением экономических затрат на лечение [35].

Доказано, что при терапевтической неудаче инициальной терапии ПЭП вторая схема терапии оказывается статистически достоверно менее эффективной, независимо от применяемого ПЭП, и прогрессивно снижается при последующих сменах противоэпилептической терапии [42]. В этой связи становятся исключительно важными эффективность и переносимость стартового режима ПЭП.

Выбор ПЭП из более, чем 30 зарегистрированных на сегодняшний день препаратов, диктуется типом эпилептических приступов, формой эпилепсии, сопутствующими заболеваниями, и регламентируется рекомендациями ряда сообществ, наиболее авторитетным из которых является ИЛАЕ. Согласно обновленным рекомендациям ИЛАЕ от 2013 года, наиболее эффективными препаратами в качестве первой линии терапии впервые выявленной ФЭ у взрослых являются КБЗ, фенитоин (ФНТ), ЛЕВ и зонисамид (все четыре препарата с уровнем доказательства А) [62]. Применение ОКС соответствует уровню доказательности С. Однако у детей ОКС является препаратом выбора в лечении ФЭ (уровень доказательности А).

В рекомендациях ААН 2004 года в качестве первой линии терапии рекомендованы как стандартные (КБЗ, ФНТ, ВПК, фенобарбитал), так и новые ПЭП (ламотриджин, габапентин, ОКС и топирамат). В этот анализ вошли три исследования I класса и одно исследование II класса при применении ОКС и старых ПЭП (ФНТ, КБЗ, ВПК) [68].

В рекомендациях NICE 2022 г. препаратами первой линии терапии являются ЛЕВ и ламотриджин. При их неэффективности возможно назначение КБЗ, ОКС или зонисамида [78].

Расхождения в рекомендациях объясняются разными критериями включения исследований в анализ. Также авторами подчеркивается, что ранжирование препаратов в рекомендациях производится на основании лишь их эффективности, тогда как клинические решения следует принимать с учетом возможных

нежелательных явлений (НЯ), индивидуальных противопоказаний, коморбидных состояний, стоимости и удобства приема препаратов и др.

Имеющихся на сегодняшний день данных, свидетельствующих о преимуществе лечения ОКС над КБЗ, всё еще недостаточно для обоснованного применения ОКС в качестве стартовой терапии ФЭ, что делает актуальным изучение эффективности и переносимости ОКС, а также поиск предикторов недостаточной эффективности, непереносимости и развития фармакодинамической аггравации (ФДА) на фоне применения ПЭП [75].

На практике специалисты часто применяют препараты, не указанные в рекомендациях в качестве первой линии. Так, по опросу американских коллег выявлено, что наиболее часто применяемыми препаратами на 2004 год для ФЭ были КБЗ, ламотриджин, ОКС, ЛЕВ и топирамат [69].

Изложенные данные свидетельствуют об актуальности изучения эффективности и переносимости новых ПЭП для возможности использования их в качестве альтернативы базовым ПЭП при их недостаточной эффективности, а также о необходимости поиска предикторов их недостаточной эффективности, непереносимости и развития ФДА.

Карбамазепин и окскарбазепин

КБЗ был впервые применен для лечения эпилепсии в Европе в 1962 году и долгое время оставался «золотым стандартом» лечения ФЭ. Противозепилептический эффект КБЗ реализуется за счет блокады натриевых каналов и ингибирования L-типа кальциевых каналов. КБЗ является мощным индуктором печеночных ферментов, что обуславливает явления гетеро- и аутоиндукции и многочисленные межлекарственные взаимодействия. Он обладает нелинейной фармакокинетикой, в связи с чем на этапе подбора терапии принятая доза не коррелирует с уровнем препарата в плазме. Кроме того, при длительном применении и политерапии уменьшается период полужизни КБЗ, что создает дополнительные условия для несоответствия принятой дозы концентрации

препарата в крови. Концентрация препарата также варьирует в зависимости от пола, возраста и расы пациента [39].

Наиболее частыми НЯ, развивающимися на фоне приема КБЗ, являются седация, головокружение, спутанность сознания, неустойчивость, головная боль, тошнота, рвота, диарея, гипонатриемия, сыпь. Их развитие связывают с действием активного метаболита КБЗ – КБЗ-10,11-эпоксида [67]. ОКС, будучи структурным аналогом КБЗ, имеет принципиально отличный путь метаболизма – при трансформации ОКС в организме не образуется 10,11-эпоксид, в связи с чем препарат переносится пациентами лучше. Его механизм действия заключается в блокаде натриевых каналов. Он также повышает проводимость для ионов калия, модулирует работу высокопороговых кальциевых каналов и уменьшает высвобождение глутамата. Препарат обладает линейной фармакокинетикой. ОКС, так же, как и КБЗ, обуславливает межлекарственные взаимодействия, но они развиваются реже за счет меньшего влияния на активность изофермента цитохрома P450 3A4.

Эффективность ОКС в лечении впервые выявленной ФЭ

Существует ограниченное число исследований в отношении эффективности ОКС. В большинство работ по впервые диагностированной эпилепсии включены пациенты и с фокальной, и с генерализованной формами. Сравнение результатов различных исследований затруднительно ввиду разных подходов к оценке эффективности.

В части исследований оценивается показатель удержания на терапии. Удержание на монотерапии является интегральным показателем, отражающим приемлемый для пациента уровень не только эффективности, но и переносимости ОКС, при которых пациент продолжает принимать препарат. Процент удержания на монотерапии за определенный промежуток времени устанавливается по количеству пациентов, достигших ремиссии либо сокращения частоты приступов на 50% и более, в отсутствие НЯ либо при наличии приемлемых НЯ. Показатель

удержания на терапии рассчитывается за длительный период и особенно информативен при изучении хронических заболеваний.

Одним из первых исследований стартовой монотерапии ОКС у пациентов с впервые выявленной эпилепсией является двойное слепое мультицентровое рандомизированное исследование с участием 235 пациентов с фокальными, вторично- и первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, в котором ОКС сравнивался с КБЗ. Сокращение частоты приступов вдвое было достигнуто в схожем проценте случаев в обеих группах: у 81,4% пациентов, принимавших КБЗ, и у 80,2% пациентов, принимавших ОКС [49].

Позже исследовалась эффективность стартовой терапии ОКС по сравнению с другим широко распространенным препаратом первой линии выбора – ФНТ – на пациентах с впервые выявленной эпилепсией с фокальными и первично-генерализованными приступами. В данном двойном слепом контролируемом исследовании, среди пациентов с удовлетворительной переносимостью 59,3% участников из группы ОКС и 58% участников из группы ФНТ достигли полной свободы от приступов. При анализе эффективности в зависимости от типа приступов было показано, что у пациентов с фокальными приступами ОКС был несколько более эффективным, чем ФНТ – ремиссия по приступам отмечена в 56% и 53% случаев соответственно, а при первично-генерализованных приступах, напротив, эффективнее был ФНТ, приводя к сокращению приступов у 68% участников против 64% участников при приеме ОКС [40].

Схожие цифры были получены при сравнении эффективности ОКС и ВПК у 212 пациентов с фокальными и первично- или вторично-генерализованными приступами, которые наблюдались в течение 56 недель. Свободы от приступов достигли 56,6% и 53,8% пациентов, получавших ОКС и ВПК соответственно. Пациенты с генерализованными приступами, продемонстрировали большую эффективность в отношении генерализованных приступов без фокального начала при приеме ВПК (72%) по сравнению с приемом ОКС (62%). В отношении фокальных приступов значимой разницы в эффективности препаратов зарегистрировано не было (46% для ОКС и 48% для ВПК) [46].

Одним из наиболее крупных сравнительных исследований старых и новых ПЭП в лечении ФЭ является исследование SANAD (The Standart and New Antiepileptic Drugs), в котором сравнивались показатели эффективности КБЗ, ОКС, габапентина, ламотриджина и топирамата в отношении фокальных приступов. Данная работа была проведена при участии 1721 пациента, стандартом противоэпилептической терапии для которых был КБЗ. Препараты применялись в качестве как инициальной, так и альтернативной монотерапии, и выбор того или иного препарата производился на усмотрение лечащего врача. Скорость достижения ремиссии по приступам 12 месяцев при приеме КБЗ была выше, чем при приеме ОКС, однако эта разница была статистически незначимой. Время до отмены терапии (по причинам непереносимости или неэффективности) у пациентов на терапии ОКС и ламотриджином было более длительным, чем у пациентов, получавших КБЗ, габапентин и топирамат. ОКС чаще отменялся по причине недостаточного контроля приступов, а КБЗ – из-за НЯ [75].

При инициальной монотерапии ОКС в работе G. Pauletto и соавт. (2005) пациенты с впервые установленным диагнозом ФЭ достигли ремиссии по приступам в 72,2% случаев. Еще у 18,5% исследуемых частота приступов сократилась на 50% и более. Недостаточный контроль приступов отмечался менее, чем в 10% случаев [82]. Позже, в исследовании E.A. Dogan и соавт., также выполненном на пациентах с впервые выявленной ФЭ, принимавших ОКС в качестве стартового ПЭП, длительная (12 месяцев и более) ремиссия по приступам развилась в схожем проценте наблюдений – 62,6% случаев. У 37,4% пациентов не наблюдалось ответа на терапию, несмотря на прием ОКС в максимальных дозах [50].

В российском исследовании, проведенном на взрослых пациентах с фокальными и генерализованными формами эпилепсии, оценивался ответ на стартовую, альтернативную монотерапию ОКС или комбинированную терапию с ОКС. Препарат был эффективен у 93,2% пациентов, достигших сокращения частоты приступов на 50% и более, при этом полный контроль над приступами был отмечен в 34,9% наблюдений. Недостатком данной работы является короткий

период наблюдения – всего 12 недель. При таких сроках наблюдения нельзя исключать естественное снижение частоты приступов либо их спонтанную ремиссию. Анализ эффективности без разделения по типу приступов и различным режимам терапии не позволяет имплементировать данные результаты для лечения пациентов с впервые выявленной ФЭ, получающих ОКС в качестве стартовой терапии [5].

В российском исследовании 2021 года, проведенном на пациентах 15-75 лет с впервые выявленной ФЭ, проводилась оценка эффективности инициальной монотерапии ОКС. Показатель удержания 12 месяцев составил 71,9%, почти у половины участников (46,1%) была достигнута ремиссия по приступам, а еще у четверти пациентов (25,8%) частота приступов сократилась больше, чем на 50% [30].

Таким образом, представленные исследования демонстрируют высокую эффективность ОКС при применении его в качестве стартовой терапии фокальной и генерализованной эпилепсии у подростков и взрослых, сопоставимую с таковой у КБЗ, наряду с лучшей переносимостью ОКС.

Профиль переносимости и безопасности ОКС

Отсутствие в рекомендациях международных сообществ (ILAE, AAN, NICE) рейтинга ПЭП в соответствии с их переносимостью и безопасностью объясняется трудностями систематической оценки данных о частоте и характере НЯ. Тем временем, явления непереносимости являются третьей наиболее частой причиной отмены ПЭП (после ремиссии заболевания и неэффективности терапии) [60]. Изучение переносимости ПЭП становится еще более актуальным при учете хронического характера течения эпилепсии, следствием которого является повышение риска возникновения побочных эффектов с увеличением длительности приема ПЭП [90].

В настоящее время целью лечения пациентов с эпилепсией является повышение качества жизни, для достижения чего необходим поиск ПЭП с оптимальным соотношением эффективности и переносимости [58].

В одном из исследований при сравнении новых и базовых ПЭП было показано, что при применении базовых ПЭП, НЯ встречались чаще, чем при приеме новых ПЭП [60].

В исследовании M. Dam и соавт. (1989) у 235 пациентов в возрасте от 15 до 65 лет с впервые установленным диагнозом эпилепсии НЯ на фоне приема ОКС и КБЗ в монотерапии по характеру существенно не различались, включая в себя усталость, головную боль, неустойчивость и атаксию, которые развивались чаще при приеме КБЗ. Так, отмена терапии в связи с возникновением тяжелых НЯ была проведена у 25,5% (n=25/98) пациентов на КБЗ и 14,1% (n=13/92) пациентов на ОКС – статистически значимая разница (практически в два раза) в пользу ОКС [49]. У большей части выбывших из исследования пациентов причиной отмены терапии стали кожные аллергические реакции: у 16 (17,4%) пациентов в группе КБЗ, 9 (9,2%) пациентов в группе ОКС. Также у 2,2% (n=2) пациентов на терапии КБЗ были зарегистрированы лабораторные отклонения в виде лейкопении и изменения показателей печеночных функций.

В работе W. Christe и соавт. (1997) выполненной на пациентах 15-65 лет с впервые выявленной фокальной или генерализованной эпилепсией, лечение ОКС по причине непереносимости прекратили всего 14,2% (n=15/106) участников. Из 15 участников, прекративших исследование, у 6 человек развились кожные аллергические проявления, у одного – выраженная тошнота, у двоих – головокружение, одна пациентка покинула исследование в связи с беременностью [46].

В исследовании P.A. Bill и соавт. (1997) участвовали пациенты с впервые установленным диагнозом фокальной или генерализованной эпилепсии. В группу ОКС вошли пациенты 16-63 лет, в группу ФНТ – пациенты от 15 до 91 года. При сравнении ОКС с ФНТ показатели переносимости были статистически достоверно выше у пациентов, принимавших ОКС: отмена ОКС была произведена только у 3,5% (n=5) пациентов, в то время как лечение ФНТ прекратили 11,1% [40]. ОКС был отменен у одного пациента из-за развития кожной сыпи, в остальных случаях причинами отмены были: беременность, развитие астроцитарной опухоли,

попытка суицида на фоне интоксикации ОКС, гастроинтестинальные нарушения в сочетании с тревожно-депрессивными нарушениями [40].

В российском исследовании 2021 г. непереносимые НЯ на фоне приема ОКС в качестве инициальной монотерапии у пациентов с впервые выявленной ФЭ подросткового и взрослого возраста наблюдались в 9% случаев. Среди них наиболее часто отмечались нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС), цефалгия, когнитивные и поведенческие нарушения, изменения настроения, координаторные и зрительные нарушения, диспепсические явления. У 5,6% пациентов развилась гипонатриемия [30].

Таким образом, имеющиеся данные по профилю переносимости ОКС основаны на результатах исследований пациентов подросткового и взрослого возраста.

Гипонатриемия характерна для ОКС и КБЗ за счёт их эффекта, схожего с действием антидиуретического гормона. Гипонатриемия диагностируется при уровне $\text{Na}^+ \leq 134$ ммоль/л, а тяжелая гипонатриемия как снижение $\text{Na}^+ \leq 128$ ммоль/л. Она может проявляться клинически (астенией, головной болью и головокружением, тошнотой и рвотой), но зачастую проходит бессимптомно [80]. Гипонатриемия может купироваться изменением водного режима и не требовать отмены препарата [38, 46, 50, 79, 83, 88].

Несмотря на редкую частоту гипонатриемии в представленных исследованиях, она, вероятно, представляет собой более значимую проблему в широкой популяции пациентов, чем принято считать. У пожилых пациентов с гипонатриемией без жалоб на тошноту, рвоту, головные боли, головокружение, при прицельном обследовании было выявлено снижение функции внимания и нарушение походки, которые уменьшились на фоне коррекции уровня натрия [84]. В связи с этим, авторами было рекомендовано мониторирование и коррекция уровня натрия при наличии факторов риска гипонатриемии, к которым относится и прием ОКС или КБЗ. Вероятность гипонатриемии также повышается при политерапии ПЭП, возрасте старше 40 лет, сопутствующем приеме диуретиков [70].

Одной из шкал, разработанных для выявления субъективных НЯ на фоне приема ПЭП, является шкала SIDAED – SIDE effects of AntiEpileptic Drugs (Побочные эффекты противоэпилептических препаратов) [102]. Она оценивает состояние пациента по разным системам организма, включая общие симптомы со стороны ЦНС, поведенческие нарушения, симптомы депрессии, когнитивные, координаторные нарушения и нарушения зрения, дерматологические и косметологические нарушения, головная боль, функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сексуальную дисфункцию/нарушения менструального цикла. Учитывая ограниченное время амбулаторного приема и, как правило, отсутствие прицельного расспроса по различным системам органов, крайне важным для исследования терапии ПЭП является использование адекватных инструментов самостоятельной оценки НЯ пациентами.

Качество жизни пациентов с ФЭ

Эпилепсия, как хроническое заболевание ЦНС, требует длительного или порой пожизненного лечения и влияет практически на все сферы жизни пациентов. Для нее специфичны тревожное ожидание повторных приступов, ограничения социальной жизни пациентов, стигматизация обществом, опасение осложнений длительной противоэпилептической терапии, проблема разрешения вождения транспортных средств, снижение когнитивных функций, коморбидные расстройства эмоциональной сферы и прочее. Соответственно, успех лечения пациентов с эпилепсией определяется не только лишь достижением контроля или свободы над приступами при отсутствии НЯ, но и повышением общего качества жизни (КЖ) пациентов. Практические эпилептологи должны учитывать и проводить коррекцию КЖ.

Подспорьем врача в этой задаче служат ряд шкал и опросников, как специализированных – для пациентов с эпилепсией, так и неспецифических, разработанных для пациентов с другими хроническими заболеваниями (например, шкала КЖ Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) – WHOCOL-100, Опросник SF-36 – The short form-36, Европейский опросник оценки качества жизни

– EQ-5D). Среди специализированных анкет широко используется опросник QOLIE-89 (Quality of Life in patients with epilepsy inventory-89 – Качество жизни у пациентов с эпилепсией-89), его сокращенные версии – QOLIE-31, QOLIE-10, модифицированная версия для подростков QOLIE-AD-48 (Quality of Life in Epilepsy for Adolescents), шкала NEWCOL для пациентов с впервые выявленной эпилепсией (Quality of Life in Newly Diagnosed Epilepsy – Качество жизни у пациентов с впервые выявленной эпилепсией). В своей практической работе мы используем 5-балльную шкалу КЖ, в соответствии с 5-балльной шкалой оценок для средней школы: 5 – отлично, ..., 2 – неудовлетворительно, 1 – крайне плохо. Ее использования вполне достаточно на приеме: оценка от 3 баллов и ниже указывает врачу на выраженное снижение КЖ и необходимость поиска его причин [7, 19].

Отрицательная корреляционная связь между частотой приступов и КЖ была выявлена в исследовании Е. С. Ерошиной 2004 года [10]. Среди 100 участников с височной формой эпилепсии у пациентов с редкими приступами общий балл КЖ по шкале ВОЗ КЖ-100 составил 92,3 балла, а у пациентов с частыми приступами – 81,3 балла.

В исследовании О.С. Иноземцевой (2018), в которое вошли 150 пациентов с симптоматической, криптогенной и идиопатической генерализованной эпилепсией, была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между тяжестью приступов и показателями QOLIE-89 [14].

Влияние наличия и частоты приступов на КЖ было изучено С.М. Малышевым и соавт. в 2020 г. на пациентах с фармакорезистентной эпилепсией. Авторами показано, что при отсутствии приступов в последние 3 месяца итоговый балл, а также баллы по подшкалам беспокойство о приступах, интеллектуальная деятельность КЖ, были выше ($p < 0,01$). Была выявлена разница по КЖ и в зависимости от режима терапии. Медиана общего балла КЖ была ниже у пациентов, принимавших КБЗ ($p=0,03$) или барбитураты ($p=0,04$), по сравнению с другими участниками [21].

В работе А.О. Хабибовой (1998) КЖ оценивалось с помощью опросника QOLIE-89. В исследование вошли пациенты как с ремиссией по приступам, так и с

активной эпилепсией (с легкими и тяжелыми фокальными и генерализованными, в том числе, полиморфными). Наблюдалась разница в общем балле КЖ по полу – он составил 60,2 у женщин и 66,6 баллов у мужчин ($p < 0,001$). При монотерапии КЖ было выше, чем при политерапии. Чем больше была длительность заболевания, тем ниже были значения КЖ [33]. В вышеприведенном исследовании О.С. Иноземцевой (2018) политерапия приводила к ухудшению КЖ по показателю побочное влияние лекарств [14].

Различия в КЖ в зависимости от формы эпилепсии – симптоматической, криптогенной или юношеской миоклонической – были изучены Р.А. Зориным и соавт. (2017). С помощью кластерного анализа было показано, что пациенты с симптоматической эпилепсией имели более низкие величины КЖ, более высокую частоту неудовлетворительного контроля над приступами, большую выраженность эмоциональных и когнитивных расстройств и чаще получали ПЭП в политерапии [12].

Коморбидные эмоциональные расстройства были ассоциированы с более низкими оценками КЖ и в других работах. Так, в работе О.С. Иноземцевой (2018) уровень тревоги был напрямую связан с показателями восприятие здоровья, проблемы с памятью, ограничение психического здоровья ($p < 0,005$) [14]. В работе О.С. Морозовой, в которую вошли 225 взрослых пациентов с ФЭ, находившиеся на монотерапии ПЭП, тревожно-депрессивные симптомы были ассоциированы со снижением практически всех подшкал QOLIE-31 [26].

Благотворное влияние оптимизации противоэпилептической терапии на КЖ было продемонстрировано в работе С.Р. Нурмухаметовой и соавт. (2013) с использованием шкалы QOLIE-31 у 50 пациентов на фоне проведения оптимизации ПЭП-терапии врачами-неврологами с квалификацией в области эпилептологии [28]. Как и в исследовании П.Н. Власова (2010), в результате коррекции терапии наблюдалась значимая положительная динамика по приступам, при этом в структуре принимаемых препаратов возросла доля новых ПЭП [8]. Общий балл КЖ по шкале QOLIE-31 в начале исследования составил $38,99 \pm 10,60$ баллов. Оптимизация терапии привела к полной свободе от приступов и повышению общей

оценки КЖ до $57,90 \pm 8,91$ у 22 пациентов и к сокращению частоты приступов до 1-2 раз в год и повышению общего балла QOLIE-31 до $51,01 \pm 29,15$ у 3 пациентов. Более высокие значения и более выраженная динамика КЖ были отмечены у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией по сравнению с пациентами с ФЭ [26].

Э.Г. Меликян и соавт. (2010), исследовали разницу в КЖ в зависимости от возраста пациентов. В исследование вошло 18 пациентов в возрасте 40-55 лет и 17 пациентов от 60 до 74 лет. КЖ оценивалось посредством опросников QOLIE-31 и QOLIE-10. В ходе исследования проводилась коррекция терапии, результатом которой стало повышение общего балла КЖ по обеим шкалам в обеих группах, но пациенты более старшего возраста достоверно выше оценивали это улучшение ($p < 0,0001$) [22].

При анализе КЖ по шкале QOLIE-31 в зависимости от поколения принимаемых ПЭП, О.С. Морозовой было выявлено, более высокие показатели КЖ регистрировались у пациентов, принимавших новые ПЭП, в т.ч. ОКС, по сравнению с пациентами на терапии базовыми препаратами [26]. По данным Е.В. Труновой, монотерапия новыми ПЭП также характеризовалась достоверно более высокими значениями различных показателей КЖ по сравнению с таковыми у пациентов, принимавших КБЗ или ВПК [32].

Таким образом, в ряде исследований была продемонстрирована роль в снижении КЖ частоты и тяжести приступов, режима противоэпилептической терапии, побочных эффектов ПЭП, так же, как и улучшение КЖ при их коррекции. Возраст дебюта, длительность болезни и форма эпилепсии, хронический характер заболевания и необходимость длительного приема ПЭП, также вносят значимый вклад в снижение КЖ, однако не могут быть скорректированы. В связи с этим, дальнейшее изучение влияния потенциально корригируемых клинических характеристик на КЖ пациентов является важным шагом к повышению общего КЖ, являющегося конечной целью лечения пациентов с эпилепсией.

Клинические характеристики в прогнозе эффективности ПЭП

Оценка изменения частоты эпилептических приступов в настоящее время является основным показателем эффективности ПЭП, однако данный подход имеет существенные недостатки. Эпилепсия характеризуется индивидуальной для каждого пациента и, зачастую, непредсказуемой в дебюте заболевания частотой приступов. Поэтому в ряде случаев на первых этапах лечения невозможно определить, является ли редкая частота или исчезновение приступов следствием эффективного лечения или естественного течения заболевания.

Влияние частоты приступов в дебюте заболевания на результаты терапии было изучено N. Nitiris и соавт. (2007) при анализе 780 детей и взрослых, наблюдавшихся в течение 20 лет с момента постановки диагноза эпилепсии [66]. Было отмечено, что у пациентов с рефрактерной эпилепсией, противоэпилептическая терапия инициировалась позже, а число приступов до начала терапии было больше (10 или более), чем у пациентов с контролируемой эпилепсией [76]. При исследовании эффективности стартового ПЭП у 283 пациентов в течении 21,6 месяцев большее число приступов было фактором риска их повторного развития после достижения контроля над ними и было ассоциировано с развитием эпилепсии «тяжелой» или «умеренной» степени тяжести, при этом тяжесть определялась максимальным сроком полного контроля над приступами (контроль на протяжении 25-75% времени от всего периода наблюдения расценивался как «умеренная», менее 25% – как «тяжелая» степень заболевания) [37]. В исследовании на 178 детях с эпилепсией, наблюдавшихся не менее 3 лет, была продемонстрирована ассоциация рефрактерного течения (n=40) с высокой частотой приступов в начале заболевания [91].

В работе A.T. Feksi и соавт. (1991) у 249 пациентов с первично- или вторично-генерализованными приступами (с или без других типов приступов), не получавших ПЭП как минимум за 3 месяца до начала исследования, длительность заболевания до начала ПЭП-терапии не влияла на ее результат: контроль над приступами был достигнут в 80% при длительности заболевания менее 5 лет и в 78% при начале лечения через 5 и более лет от дебюта заболевания. При отдельном

анализе пациентов, испытавших более или менее 100 приступов до начала лечения, разницы в эффективности терапии также выявлено не было [54].

В работе В.К. MacDonald и соавт. (2000), включившей 792 пациента с вновь установленным диагнозом эпилепсии, была выявлена зависимость вероятности ремиссии от количества приступов в первые 6 месяцев заболевания. При регистрации 10 или более приступов, вероятность наступления ремиссии длительностью 5 лет составляла 24%, а ремиссии длительностью 1 год – 75%, тогда как у пациентов с всего двумя приступами в анамнезе эти цифры составляли 47% и 95% соответственно. Тип приступов и этиология эпилепсии не влияли на эффективность лечения [73].

О.С. Cockerell и соавт., изучавшие прогностические факторы при длительном, 9-летнем наблюдении взрослых и детей с впервые выявленной эпилепсией (достоверной, вероятной или возможной), не обнаружили значимого влияния типа приступов на прогноз заболевания [47].

При инициальной терапии 283 пациентов в работе E. Veghi, G. Tognoni, и 280 пациентов в мультицентровом итальянском исследовании, комбинированные типы приступов, так же как их высокая частота до начала лечения, чаще ассоциировались с тяжелой и умеренной тяжестью эпилепсии и меньшей частотой ремиссии [37, 48]. Так же среди 120 пациентов в работе D.M. Goodridge, S.D. Shorvon с различными типами и режимами терапии, худший прогноз наблюдался при эпилепсии с парциальными или смешанными приступами [64].

В исследовании M. Sillanpää, D. Schmidt (2008) была оценена роль кластера приступов у 120 пациентов с началом эпилепсии в детском возрасте, у 61% из которых на момент начала исследования диагноз эпилепсии был установлен впервые. Пациенты наблюдались в течение 35 лет. Было установлено, что кластеры приступов ассоциировались с худшим исходом эпилепсии только при их регистрации во время, но не до начала лечения [92]. В работе M. Sillanpää (1993) эпилептический статус приступов (простых и сложных парциальных, первично- и вторично-генерализованных, абсансных приступов и приступов в рамках синдрома

Леннокса-Гасто) в дебюте заболевания чаще отмечался у детей с дальнейшим рефрактерным течением эпилепсии [91].

О худшем ответе на противоэпилептическую терапию у пациентов с наличием структурных изменений в головном мозге сообщается в ряде исследований. Одно из них было выполнено с участием 2200 пациентов, среди которых в подгруппе пациентов со структурной эпилепсией наихудший ответ на терапию демонстрировали пациенты со склерозом гиппокампа; другими структурными изменениями были: артериовенозные мальформации, постинсультные изменения, первичные опухоли головного мозга, кортикальный глиоз, церебральная атрофия, кортикальная дисплазия. Выборка пациентов была неоднородной по длительности заболевания и режимам терапии, что может, до некоторой степени, объяснять полученные результаты [96]. В исследовании на пациентах с впервые выявленной эпилепсией R. Mohanraj, M.J. Brodie (2005) разницы между исходами терапии у пациентов с криптогенной и симптоматической эпилепсией выявлено не было [76].

Согласно данным анализа, представленного AAN и Американским эпилептическим сообществом, риск развития эпилепсии после впервые возникшего эпилептического приступа повышается при наличии следующих факторов: структурные, потенциально эпилептогенные нарушения головного мозга, изменения головного мозга при нейровизуализации, ЭА на ЭЭГ, возникновение приступа в ночное время [71].

Организация исследований для изучения эффективности терапии в зависимости от возраста затруднительна в связи с тем, что эпилепсия характеризуется возраст-специфическими синдромами и широкой этиологической структурой. Более благоприятные исходы у пациентов старше 65 лет были выявлены L.J. Stephen et al. (2006) что объясняется сниженным потенциалом нейропластичности и замедлением эпилептогенеза в пожилом возрасте [97]. В других работах с включением пациентов широкого возрастного диапазона и с различными формами эпилепсии разницы исходов в зависимости от возраста дебюта не отмечено [36, 73].

Неоднозначность представленных результатов исследований обусловлена трудностями набора в исследование однородной группы пациентов, разными сроками заболевания участников и различиями в режимах противоэпилептической терапии.

Маркеры эпилепсии

Поиску доступных и объективных биомаркеров эпилепсии посвящены многочисленные научные работы последних лет. Инструментальные и лабораторные методы исследования, используемые для поиска биомаркеров (магнитоэнцефалография, количественная ЭЭГ, транскраниальная магнитная стимуляция в сочетании с ЭЭГ, функциональная магнитно-резонансная томография, генетические исследования и прочие), являются дорогостоящими и требуют специальной подготовки специалистов. В то же время многие из предложенных маркеров специфичны по отношению к этиологии эпилепсии и времени с момента действия повреждающего фактора. Поэтому большинство исследований проводится на однородных выборках часто встречающихся вариантов заболевания, таких как посттравматическая или мезиальная височная эпилепсия, что делает невозможным экстраполирование результатов на широкий круг пациентов в повседневной практике.

Большинство работ нацелены на поиск маркеров эпилепто- и иктогенеза, как патофизиологических основ заболевания, выделение пациентов с высоким риском развития эпилепсии, её тяжелых и резистентных форм и открытие новых терапевтических мишеней, а не предикторов ответа на противоэпилептическую терапию тем или иным ПЭП [52].

Метод видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭЭГМ), всё шире внедряющийся в практику врачей-эпилептологов, является относительно недорогим и доступным методом диагностики, дополняющим опрос пациентов и клинический осмотр. Скальповая ЭЭГ является неинвазивным методом исследования и позволяет регистрировать как клинические приступы, способствуя определению их типа и тяжести, так и субклинические, электрографические паттерны приступов, и

межприступную ЭА. ВЭЭГМ является объективным методом; запись ЭЭГ может быть повторно оценена и пересмотрена различными специалистами и позволяет оценивать состояние пациента в динамике, что делает данный метод исследования незаменимым инструментом в диагностике эпилепсии.

Указанные преимущества делают привлекательным использование видео-ЭЭГ в качестве объективного маркера течения эпилепсии. Интериктальная ЭА, регистрирующаяся при ЭЭГ в межприступный период, наиболее привлекательна в качестве потенциального биомаркера заболевания, так как может быть оценена вне зависимости от индивидуальной частоты приступов.

Интериктальная эпилептиформная активность

Регистрация и динамика фокальной интериктальной ЭА при естественном течении заболевания зависит от ряда параметров. Помимо типа эпилептических приступов, на характер и выраженность интериктальной ЭА влияют локализация очага и этиология эпилепсии, возраст дебюта и длительность заболевания, частота и тяжесть приступов. Для лучшего понимания динамики ИЭА необходимо учитывать эти факторы в совокупности у каждого пациента. Ими являются:

- локализация очага. Известно, что разряды, продуцируемые в мезиальных отделах височной или лобной доли, регистрируются на скальповой ЭЭГ с меньшей частотой, по сравнению с ЭА из латеральных височных областей, более доступных для регистрации скальповыми электродами. В части случаев лобной эпилепсии ЭА на скальповой ЭЭГ не регистрируется вовсе;

- длительность эпилептического анамнеза при мезиальной височной эпилепсии напрямую коррелирует с частотой регистрации ЭА;

- возраст пациентов: ЭА регистрируется чаще в детском и пожилом возрасте;

- частота и тяжесть приступов. Согласно имеющимся данным, бóльшая частота и тяжесть приступов ассоциирована с бóльшей частотой разрядов [41, 87, 99]. Влияние этих факторов на регистрацию интериктальной ЭА указывает на необходимость отдельной оценки динамики ЭА не только в зависимости от разных режимов терапии, но также с учетом формы, этиологии и возраста дебюта

заболевания для возможности использования интериктальной ЭА как точного и персонализированного маркера течения заболевания.

Интериктальная эпилептиформная активность в оценке эффективности лечения и прогнозировании ответа на терапию

Идея количественной оценки ЭА как маркера эпилепсии зародилась еще в 1970-х годах прошлого века. Примером служит индекс спайк-волновой активности (SWI – spike-wave index) у больных эпилепсией с паттерном «продолженной спайк-волновой активности во время медленного сна» (CSWS — continuous spikes and waves during slow sleep), или с «субклиническим электрическим эпилептическим статусом сна у детей» (ESES — electrical status epilepticus during slow sleep) [81]. Данный индекс оценивает частоту эпилептических разрядов (ЭР) в non-REM-сне. Однако методы подсчета данного процента в опубликованных работах значительно разнятся, а в некоторых работах и вовсе не уточняются [100].

Результатами многих исследований была продемонстрирована возможность использования интериктальной ЭА в качестве маркера течения генерализованных форм эпилепсии и её корреляция с частотой генерализованных приступов [51, 53, 85, 93, 94, 95].

Что касается фокальных форм эпилепсии, исследования корреляции ЭА с течением заболевания имеют более противоречивые результаты. Доказательство редукции ЭА, ассоциированной с уменьшением частоты или исчезновением эпилептических приступов на фоне эффективной терапии, позволит использовать ЭА в качестве дополнительного показателя эффективности ПЭП.

Отсутствие однозначной взаимосвязи между частотой приступов и выраженностью ЭА при ФЭ может быть следствием методологических недостатков исследований, которые препятствуют систематической оценке данных и получению положительных результатов. Анализ этих исследований и предположительные причины негативных результатов приводятся ниже.

В работе R.J. Wilkus и соавт. (1978), за ЭР были приняты спайки и острые волны (с или без медленной волны). Пациенты с фокальной или генерализованной

эпилепсией получали терапию КБЗ либо дуотерапию КБЗ и ФНТ. ЭЭГ-исследование проводилось в начале и в конце периода наблюдения. ЭР оценивались в первые 20 минут мониторинга. Фокальные и генерализованные ЭР оценивались независимо друг от друга. По результатам исследования, связи между приемом КБЗ и улучшением ЭЭГ в отношении фокальных ЭР выявлено не было [103].

Несмотря на то, что на момент проведения исследования R.J. Wilkus и соавт. [103] в мировой литературе не было данных об аггравирующем влиянии КБЗ на генерализованные приступы, отдельная оценка фокальных и генерализованных разрядов в данном исследовании была шагом вперед в изучении влияния ПЭП на динамику ЭЭГ-картины. К сожалению, в ряде работ того времени подобная дифференцированная оценка ЭР по их типу не проводилась, что, вероятно, хотя бы частично обусловило отсутствие в них положительных результатов.

В отличие от публикации R.J. Wilkus и соавт. [103], многие работы лишены точного указания методов подсчета ЭА. Зачастую динамика ЭА докладывается как «улучшение» или «ухудшение» ЭЭГ-картины, устанавливаемое, очевидно, по приблизительной визуальной оценке исследования. В других исследованиях динамика ЭЭГ-картины определяется изменениями и эпилептиформной, и патологической неэпилептиформной активности. Это существенно снижает ценность результатов, так как известно, что замедление основного ритма наступает при назначении целого ряда ПЭП. Замедление основного ритма не зависит от эффективности ПЭП и может наблюдаться при одновременной редукции эпилептиформных паттернов [103].

M.G. Marciani и соавт. (1992) изучали эффект на ЭА инициальной монотерапии КБЗ у пациентов с ФЭ. Сравнивались результаты 3-часового ЭЭГ-мониторинга до и после 2 месяцев лечения КБЗ. Подсчитывалось число изолированных острых волн. У 13 пациентов, достигших свободы от приступов, количество ЭР осталось неизменным или уменьшилось. У одного пациента с учащением приступов, также возросло и количество ЭР [74]. Особенностью данной работы является включение довольно однородной группы пациентов с

фокальными приступами без структурных поражений при нейровизуализации. Оно в наибольшей степени актуально для пациентов, которым посвящено настоящее исследование.

В качестве другого примера применения КБЗ в монотерапии можно привести исследование G. Gobbi и соавт. (1999), в котором сравнивали применение вигабатрина и КБЗ в качестве первого режима терапии в детской популяции. Хотя достоверного влияния КБЗ на ЭЭГ выявлено не было, сообщается об исчезновении ЭА у значительного числа пациентов, получавших вигабатрин. По мнению авторов, такие результаты обусловлены разницей в механизмах действия препаратов [63].

Ещё меньшее число работ посвящено влиянию ОКС на редукцию ЭА. Среди них – исследование 1990 года, в которой датские ученые проводили сравнительную оценку лечения впервые выявленной ФЭ ОКС и КБЗ. По истечении 48 недель лечения корреляции между изменением ЭА и терапевтическим эффектом не было выявлено ни для ОКС, ни для КБЗ [49].

Итальянскими исследователями E. Franzoni и соавт. (2009), изучалась переносимость и эффективность ОКС у детей с впервые выявленной ФЭ. Исследование длилось 2 года, и к моменту его завершения ЭЭГ-картина нормализовалась у 10 из 24 участников, завершивших исследование. При этом 20 из 24 участников достигли свободы от приступов и у одного пациента частота приступов сократилась более чем на 50%. У двух пациентов ЭА сохранилась, но поменялась ее сторона, у 12 – не было отмечено никаких изменений [57].

Также в исследовании на детях с впервые выявленной ФЭ с центро-темпоральными спайками спустя 6 месяцев применения ОКС у 67% пациентов наблюдалась нормализация ЭЭГ, а в 33% случаях уменьшилась выраженность ЭР. Однако авторами отмечено, что данные результаты могут быть следствием характерного при данной форме эпилепсии спонтанного исчезновения разрядов [101].

В исследовании 131 пациента детского возраста К. Ю. Мухиным и соавт. (2015), положительная динамика изменений на ЭЭГ, включавших в себя региональное замедление и региональную ЭА, была зарегистрирована в 36%

случаев при применении ОКС и в 15% – при терапии КБЗ с контролируемым высвобождением (КБЗ-КВ), а полная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия наступила у 20% и 11% пациентов в группе ОКС и КБЗ-КВ соответственно [27].

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день исследования свидетельствуют о сопоставимой эффективности ОКС и КБЗ, однако их малочисленность также указывает на необходимость проведения дальнейших работ в этом направлении для формирования достаточной доказательной базы о применении ОКС в связи с его лучшей переносимостью. Оценка эффективности остается актуальной не только для рассмотренных препаратов, но и для всех ПЭП, так как повышает успех инициальной монотерапии эпилепсии.

Показано, что при генерализованных эпилепсиях интериктальная ЭА коррелирует с частотой приступов, а в части исследований также уменьшается на фоне применения ПЭП. При исследовании подобных связей в отношении фокальных форм эпилепсии такой зависимости выявлено не было.

Анализ ранних исследований привел к выявлению ряда методологических недостатков исследований, одной из которых является включение смешанных групп пациентов: подросткового и взрослого возраста, с генерализованными и фокальными эпилепсиями. Не разработан единый подход к подсчету ЭА. Зачастую динамика ЭА представляет собой субъективную оценку об «улучшении» или «ухудшении» ЭЭГ-картины и не может отражать истинной динамики ЭА. В других работах под изменениями ЭЭГ-картины подразумевается суммарная оценка и эпилептиформной, и патологической неэпилептиформной активности. Это существенно снижает ценность результатов, так как известно, что назначение определенных ПЭП вызывает замедление основного ритма. Замедление биоэлектрической активности мозга не соотносится с противоэпилептической эффективностью ПЭП и может наблюдаться наряду с уменьшением выраженности ЭА [103]. Также необходима отдельная оценка пациентов в зависимости от разных

клинических характеристик, указанных выше (возраст, длительность заболевания, локализация и прочее), и формы эпилепсии, так как механизмы генерации ЭА при фокальных и генерализованных эпилепсиях различны.

Таким образом несмотря на то, что данные по динамике ЭА довольно разноречивы, подобное расхождение результатов прежде всего обусловлено методологией исследований. Разработка унифицированного метода количественной оценки ЭА на фоне лечения может сделать возможным использование ЭА в качестве объективного маркера динамики заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основой диссертационной работы стали клинические, лабораторные и инструментальные характеристики впервые выявленной ФЭ у взрослых пациентов на фоне инициальной монотерапии ОКС и КБЗ-КВ.

В ходе выполнения исследования проведен проспективный анализ показателей эффективности и переносимости терапии. Исследование проводилось с 2020 по 2023 год. Клиническая и лабораторная часть работы выполнялась на базе ГКБ №29 им. Н. Э. Баумана (клиническая база кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова), на базе ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, инструментальная часть работы проведена на базе ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

2.1. Общий дизайн и методология исследования

В исследование вошло 74 пациента взрослого возраста (от 18 до 81 года) с диагнозом ФЭ, установленной впервые, не получавшие противоэпилептическую терапию до начала исследования. Из них 39 (52,7%) пациентов были распределены в группу ОКС, 35 (47,3%) – в группу КБЗ-КВ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом МГМСУ им. А.И. Евдокимова (протокол №01-21 Межвузовского Комитета по этике от 28.01.2021). Все участники исследования были проинформированы о предстоящих процедурах и до начала исследования подписали информированное согласие.

Критерии включения:

- 1) впервые выявленная ФЭ;
- 2) информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) неподтвержденный диагноз эпилепсии и неэпилептические приступы;
- 2) отсутствие эпилептических приступов – медикаментозная/спонтанная ремиссия;
- 3) возраст-зависимые эпилепсии;
- 4) тяжелая соматическая патология, декомпенсация хронических заболеваний;
- 5) онкологические, в том числе нейроонкологические заболевания;

- 6) беременность и лактация;
- 7) отказ от участия в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) низкая приверженность к лечению;
- 2) наступившая беременность;
- 3) отказ от дальнейшего участия в исследовании.

Длительность исследования составила 6 месяцев. За данный период пациентам проводились клиническое, нейровизуализационное, лабораторное, нейрофизиологическое исследования. За основной период наблюдения 6 месяцев пациенты прошли 5 контрольных посещений врача, а при необходимости проводились дополнительные внеочередные визиты. На первом визите устанавливался диагноз, и назначалось лечение ОКС или КБЗ-КВ в стартовой дозе. Второе посещение врача осуществлялось через 1 месяц, по достижении насыщающей дозы ОКС. Третье, четвертое и пятое посещение выполнялись через 2, 3 месяца и 6 месяцев от начала проводимой терапии соответственно. Часть пациентов продолжили наблюдение в течение 12 месяцев от начала исследования, их состояние было оценено также на 6 визите к концу первого года терапии.

На первом визите проводился сбор анамнеза жизни и семейного анамнеза, анализ предоставленной медицинской документации, клиническое обследование, назначались лабораторные (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи) анализы, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, ВЭЭГМ различной длительности.

Тип приступов устанавливался на основании анамнестических данных (рассказов пациента и очевидцев приступов, видеозаписей, дневника приступов), а впоследствии уточнялся на основании данных ВЭЭГМ. После установки типа приступов в соответствии с классификацией эпилепсии ILAE 2017 г., на основании совокупности анамнестических данных, данных объективного осмотра, медицинской документации, результатов лабораторно-инструментального исследования определялась форма и этиология эпилепсии.

Помимо типа (-ов) приступов оценивалась также их частота, кратность и тяжесть. Тяжесть приступов оценивалась с помощью шкалы NHS3 (The National Hospital Seizure Severity Scale – Национальная шкала оценки тяжести приступов).

На каждом последующем визите проводился сбор жалоб и анамнеза, физикальный и неврологический осмотр. Оценка эффективности терапии проводилась на основании динамики частоты приступов. Наличие, характер и тяжесть НЯ устанавливались при беседе с пациентами, а также при оценке результатов самоопросника пациентов SIDAED. При непереносимости препаратов назначалось дополнительное лабораторное дообследование. Качество жизни оценивалось с помощью шкалы QOLIE-31. Всем пациентам при каждом посещении проводилась запись и интерпретация данных ВЭЭГМ.

2.2. Оценка эффективности терапии

За критерий эффективности терапии было принято изменение частоты приступов на фоне лечения. Характер и частота приступов оценивались анамнестически, по данным, зарегистрированным в дневнике приступов пациента, или во время ВЭЭГМ. Частота приступов ранжировалась следующим образом: отсутствие приступов, редкие приступы (меньше 1 в месяц), частые приступы (1-4 в месяц), очень частые приступы (более 4 в месяц). По кратности (или характеру течения) были выделены единичные приступы, повторные приступы и статус приступов. Тяжесть приступов по шкале NHS3, содержащей 8 вопросов с возможным итоговым баллом от 1 до 27. Форма шкалы NHS3 приведена в таблице 1, инструкции к ее заполнению – в таблице 2.

Таблица 1. Форма шкалы NHS3

1. Запишите типы приступов, которые возникали с последнего визита	Тип 1	Тип 2	Тип 3
2. У пациента возникают генерализованные судороги во время этого типа приступа? Да Нет	4 0	4 0	4 0
3. Как часто пациент падает на пол при таком типе приступов? Почти всегда или всегда	4	4	4

Часто	3	3	3
Время от времени	2	2	2
Никогда	0	0	0
4. Данный тип приступов приводил к чему-либо из перечисленного? (отметить наиболее выраженное)			
Ожоги, глубокие порезы, переломы	4	4	4
Прикус языка или выраженные головные боли	3	3	3
Легкие ушибы или умеренную головную боль	2	2	2
Нет повреждений	0	0	0
5. Как часто пациент упускал мочу при данном типе приступов?			
Почти всегда или всегда	4	4	4
Часто	3	3	3
Время от времени	2	2	2
Никогда	0	0	0
6. В случаях, когда развивалось нарушение сознания, были ли предвестники достаточно задолго до потери сознания, чтобы пациент мог обезопасить себя? (приступам с сохранным сознанием или приступам из сна присуждается 0 баллов)			
Никогда	2	2	2
Иногда	1	1	1
Всегда или почти всегда	0	0	0
7. Сколько времени проходит, прежде чем пациент действительно возвращается к нормальному состоянию после приступа?			
Меньше 1 минуты	0	0	0
Между 1 и 10 минутами	1	1	1
Между 10 минутами и 1 часом	2	2	2
Между 1 и 3 часами	3	3	3
Больше 3 часов	4	4	4
8. Возникают ли следующие симптомы во время приступов?			
Автоматизмы, в большей степени нарушающие текущую деятельность (н-р, крики, блуждание, раздевание)	4	4	4
Умеренные автоматизмы или локальные подергивания	2	2	2
Ничего	0	0	0
Суммарный балл для каждого типа приступа			

Таблица 2. Инструкции к заполнению шкалы NHS3

1. Определите количество типов приступов (например, аура, сложный парциальный, генерализованный судорожный и т.д.). Присвойте номера 1-3 этим приступам в произвольном порядке.
2. Отвечать на вопросы 2-8 следует по отношению к каждому типу приступов в отдельности. Так как NHS3 оценивает тяжесть текущих приступов, определите временной диапазон: например, 1-3 месяца или время с момента последнего визита в клинику. Используйте клинический подход для оценки возникновения каждого фактора при данном типе приступов (то есть, например, наличие судорог устанавливается врачом после беседы с пациентом). Позвольте пациенту судить о частоте каждого явления. Затем заполните ответы. Цифра в ответе – это балл, полученный за вопрос.

Примечание: В. 3. Отмечаются только фактические падения, то есть, если приступ мог привести к падению, но не привел, потому что пациент находился в кровати, ставится 0 баллов.

В.7 подразумевает момент, когда чувствует себя полностью в прежнем функциональном состоянии.

Обратите внимание на особые инструкции по присуждению баллов в В.4 и В. 6.

3. Суммарное число баллов в колонке – это оценка тяжести приступа.

Эффективность терапии регистрировалась при достижении контроля над приступами (исчезновении эпилептических приступов или уменьшении их частоты >50%), недостаточная эффективность — при снижении частоты приступов менее чем на 50%. В случае учащения приступов или появления нового типа приступов на фоне введения или увеличения дозы препарата диагностировалась ФДА.

2.3. Показатель удержания на терапии

По итогу основного периода наблюдения (6 месяцев) оценивался интегральный показатель «удержания на монотерапии» на основании данных об изменении частоты приступов и появления НЯ: устанавливалось количество участников исследования,

достигших ремиссии или сокращения частоты приступов на 50% и более, за исключением пациентов, у которых ОКС был отменен либо применялся в составе дуотерапии.

2.4. Переносимость терапии

Переносимость терапии оценивалась при каждом посещении врача по субъективным жалобам пациентов и данным анамнеза и осмотра участников. Пациентам с плохой переносимостью препаратов дополнительно проводилась лабораторная диагностика (общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня натрия, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), общий анализ мочи).

Для объективизации частоты и характера НЯ применялась шкала SIDAED, оценивающая нарушения по 46 пунктам, входящим в десять различных категорий, которые были условно отнесены к когнитивному или физическому домену. В каждом пункте приводится одна из четырех категорий ответов на выбор: отсутствие жалоб – 0 баллов, легкие жалобы соответствуют 1 баллу, умеренные и серьезные жалобы – 2 и 3 баллам соответственно. Полученные баллы складывались в общий балл, а также баллы по доменам когнитивных и физических функций. Форма шкалы SIDAED и категории ответов приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Форма шкалы SIDAED, список субъективных жалоб

1	У меня есть проблемы с дёснами
2	Я потерял вес
3	У меня проблемы с запоминанием имён
4	Я часто чувствую сонливость
5	Иногда мне приходится ухватиться за что-то, чтобы не упасть
6	Я забываю разного рода вещи, как например, прием у врача
7	Мне сложно сконцентрироваться
8	Я быстро устаю и у меня мало энергии
9	Меня легко вывести из себя
10	Я могу сконцентрироваться на чём-то лишь на короткое время

- 11 Я постоянно врезаюсь в столы, дверные косяки и т.д.
- 12 Я чувствую себя взволновано и беспокойно
- 13 Я заметил, что реагирую на других замедленно
- 14 Я не могу концентрироваться на чём-то одно долгое время
- 15 Я заметил, что моя речь медленна
- 16 Я постоянно чувствую себя под давлением или легковозбудимым
- 17 Я часто страдаю от приступов головокружения
- 18 У меня плохой аппетит
- 19 Мой менструальный цикл нерегулярный
- 20 Я замечаю, что иногда испытываю трудности в выражении своих мыслей
- 21 Я часто чувствую тошноту
- 22 Я тревожусь целый день
- 23 Я беспокоюсь целый день
- 24 Мои руки трясутся всё время
- 25 У меня избыточное слюноотделение
- 26 Я часто испытываю двоение в глазах
- 27 Я страдаю от кожной сыпи и других проблем с кожей
- 28 Я набрал вес
- 29 Я думаю медленнее, чем раньше
- 30 Я легко раздражаюсь
- 31 Я чувствую себя подавленным и ничтожным
- 32 Я часто испытываю трудности при испражнении
- 33 Мне сложно подбирать правильные слова
- 34 Я становлюсь всё менее и менее активным
- 35 Я не могу уснуть и часто лежу без сна
- 36 Я реже хочу заниматься сексом
- 37 Иногда я ничего не могу делать из-за головной боли
- 38 Я страдаю от потери волос
- 39 У меня затуманено зрение
- 40 У меня усилился рост волос
- 41 Когда я хочу что-то взять, мои руки начинают трястись
- 42 Я не чувствую себя способным выполнять мои повседневные дела
- 43 Я часто испытываю головные боли
- 44 Занятия любовью стали менее приятными для меня
- 45 Я часто испытываю проблемы с желудком

Таблица 4. Категории ответов и соответствующие им пункты в шкале SIDAED.

Категория	Включенные пункты
Общие симптомы со стороны ЦНС	4, 8, 14, 42
Поведенческие нарушения (повышенная раздражительность)	9, 12, 16, 30
Симптомы депрессии	22, 31, 34, 35
Когнитивные функции	3, 6, 7, 10, 13, 15, 20, 29, 33
Двигательные расстройства/нарушения координации	5, 11, 17, 24, 41, 46
Нарушения со стороны зрения	26, 39
Головная боль	37, 43
Косметические и дерматологические жалобы	1, 25, 27, 38, 40, 45
Жалобы со стороны желудочно-кишечной системы	2, 18, 21, 23, 28, 32
Сексуальная функция и менструации	19, 36, 44

2.5. Нейровизуализационные методы исследования

Для определения наличия, характера и локализации эпилептогенных структурных изменений проводилось нейровизуализационное исследование.

Всем пациентам выполнялась МРТ головного мозга на аппаратах фирмы «Philips» с величиной магнитной индукции 1, 1,5 или 3 Тесла. Исследование выполнялось в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях в стандартных режимах (T1-ВИ, T2-ВИ, T2 d-f), с толщиной среза 1, 3 и 5 мм. Пациентам с семиотикой приступов, указывающей на начало из височной области, было рекомендовано МРТ по эпилептологическому протоколу (дополнительная визуализация в режимах T2 и T2 d-f с толщиной среза 2 мм в плоскостях, перпендикулярной и параллельной длинной оси гиппокампа).

Наряду с оценкой представленных заключений исследования, проводился пересмотр МРТ-исследования с использованием программы для просмотра визуализационных исследований Radiant.

2.6. Видео-ЭЭГ мониторинг

Всем пациентам при каждом посещении проводился ВЭЭГМ на электроэнцефалографе «Nicolet EEG» фирмы «Nicolet Bioomedical», системой скальповых электродов по международной схеме «10-20». Таким образом, всего было выполнено и проанализировано 409 ВЭЭГМ длительностью 4-12 часов. При височной форме эпилепсии или подозрении на неё проводилась регистрация дополнительными электродами «скуловой дуги» (F9, F10, T9, T10, P9, P10). Длительность мониторинга составляла от 4 до 12 часов, с обязательной регистрацией биоэлектрической активности мозга в бодрствовании до и после сна, во сне, а также при активирующих пробах (проба с открыванием и закрыванием глаз, ритмическая фотостимуляция, гипервентиляция в течение трёх минут).

Анализ ЭЭГ проводился в биполярном («double banana») и референциальных монтажах на фильтрах частот 0,5 и 70 Гц. В бодрствовании и во сне анализировались основные ритмы, их симметричность, наличие, характер и локализация патологической неэпилептиформной и эпилептиформной активности, наличие, тип, длительность и количество субклинических электрофизиологических и клинических приступов. ЭА регистрировалась в виде спайков или острых волн, комплексов спайк- и полиспайк-медленных волн, острых-медленных волн.

Фиксировалось количество ЭР. Проводилась оценка суммарного и усредненного ИЭА, ИЭА до сна, во время и после сна и во время фрагментарных пробуждений. Усредненный ИЭА рассчитывался как количество ЭР, зарегистрированных за всё время исследования, деленное на длительность исследования в минутах:

$$\text{Усредненный ИЭА} = \frac{\text{Количество ЭР за всё исследование}}{\text{Продолжительность исследования (мин)}} \times 100$$

ИЭА до сна, во сне, после сна и во время фрагментарных пробуждений оценивались как соотношение количества ЭР к продолжительности соответствующей стадии исследования:

$$\text{ИЭА} = \frac{\text{Количество ЭР}}{\text{Продолжительность стадии (мин)}} \times 100$$

Суммарный ИЭА складывался из ИЭА в различных стадиях сна и бодрствования: в бодрствовании до, после сна и во время функциональных проб, во сне и во время

фрагментарных пробуждений. ИЭА в каждой из перечисленных стадий исследований, подобно усредненному ИЭА, рассчитывался как отношение количества ЭР, деленное на длительность стадии исследования в минутах.

2.7. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам исходно и в последующем при необходимости проводилась оценка лабораторных показателей: клинического и биохимического анализа крови, общего анализа мочи. Забор крови для анализов производился натошак из кубитальной вены в вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой с розовой цветовой кодировкой крышки для выполнения общего анализа крови, с красной цветовой кодировкой крышки – для биохимического анализа. Для клинического анализа мочи использовалась утренняя порция мочи. Общий анализ крови выполнялся на «Гематологическом анализаторе РЕ-6000», биохимический анализ крови проводился с использованием «Полуавтоматического биохимического анализатора Торус 1200», общий анализ мочи – на аппарате «Uritek 720 Plus» фирмы “Dixion” (Германия). Все анализы выполнялись в день забора образцов.

2.8. Оценка качества жизни

Оценка КЖ участников исследования проводилась с помощью шкалы QOLIE-31. Данный опросник включает в себя семь подшкал, оценивающих общее качество жизни, беспокойство о приступах, эмоциональную сферу, социальную сферу, когнитивные функции, побочные эффекты, энергичность/усталость. Присуждение баллов по подшкалам производится путем деления суммарного балла за полученные ответы в подшкале на общее количество отвеченных вопросов в подшкале. Общий балл складывается из баллов по подшкалам, умноженным на соответствующие коэффициенты. Форма QOLIE-31, форма подсчета баллов подшкал и форма для расчета общего балла опросника приведены в приложении.

2.9. Статистическая обработка данных

Хранение и систематизация получаемых данных проводилась в форме таблицы в программе Microsoft Office Excel 2016. Для статистической обработки результатов применяли программный пакет Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова-Смирнова, показателям эксцесса и асимметрии. Количественные переменные представлялись как $M \pm SD$ (M – средняя, SD – стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиана (Me) и межквартильный размах ($Q1; Q3$) – при распределении, отличном от нормального. Категориальные и порядковые переменные описывались частотой и долями в процентах. Для сравнения двух групп использовали критерий Манна-Уитни, при этом различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. С целью определения значимых корреляций для данных с распределением, отличающимся от нормального, был использован корреляционный анализ по методу Спирмена ($r_{xy} \leq 0,2$ – очень слабая корреляция; $r_{xy} = 0,2-0,5$ – слабая корреляция; $r_{xy} = 0,5-0,7$ – средняя корреляция; $r_{xy} = 0,7-0,9$ – высокая корреляция; $r_{xy} > 0,9$ – очень высокая корреляция).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика пациентов в группах инициальной монотерапии ОКС и КБЗ-КВ

В настоящее исследование вошло 74 взрослых пациента с впервые выявленной ФЭ. В группу ОКС было включено 39 (52,7%) пациентов от 18 до 81 года, а в группу КБЗ-КВ – 35 (47,3%) пациентов в возрасте 22-79 лет. Распределение пациентов по полу и возрасту в группах ОКС и КБЗ-КВ представлено в таблице 5.

Длительность основного периода наблюдения в обеих группах составила 6 месяцев. Катамнез был изучен у 20 пациентов (51,3%) в группе ОКС и 18 (51,4%) в группе КБЗ-КВ и составил 12 месяцев.

Таблица 5. Демографическая характеристика 74 пациентов в группах ОКС и КБЗ-КВ

Характеристика пациентов	Всего пациентов		Группа ОКС		Группа КБЗ-КВ	
	n	%	n	%	n	%
Число пациентов	74	100	39	52,7	35	47,3
Мужчины	20	51,3	20	51,3	22	62,9
Женщины	19	48,7	19	48,7	13	37,1
Возраст (лет)	43 [32;59,5]		41 [26;61]		43 [32;60]	

Медиана и межквартильный размах возраста пациентов в группе ОКС составили 41 [26;61] год, соотношение мужчин и женщин – приблизительно 1:1 (51,3% (n=20) и 48,7% (n=19) соответственно). В группе КБЗ-КВ медиана и межквартильный размах возраста участников были 43 [32;60] года. В этой группе преобладали мужчины (62,9%; n=22), доля женщин составила 37,1% (n=13). Статистически значимых различий по возрасту ($p=0,478$; критерий Манна-Уитни) или полу ($p=0,316$; критерий хи-квадрат Пирсона) между пациентами двух групп выявлено не было.

Распределение пациентов по возрастным категориям по классификации ВОЗ 2014 г. в зависимости от пола в группах ОКС и КБЗ-КВ представлено на рисунках 1 и 2.

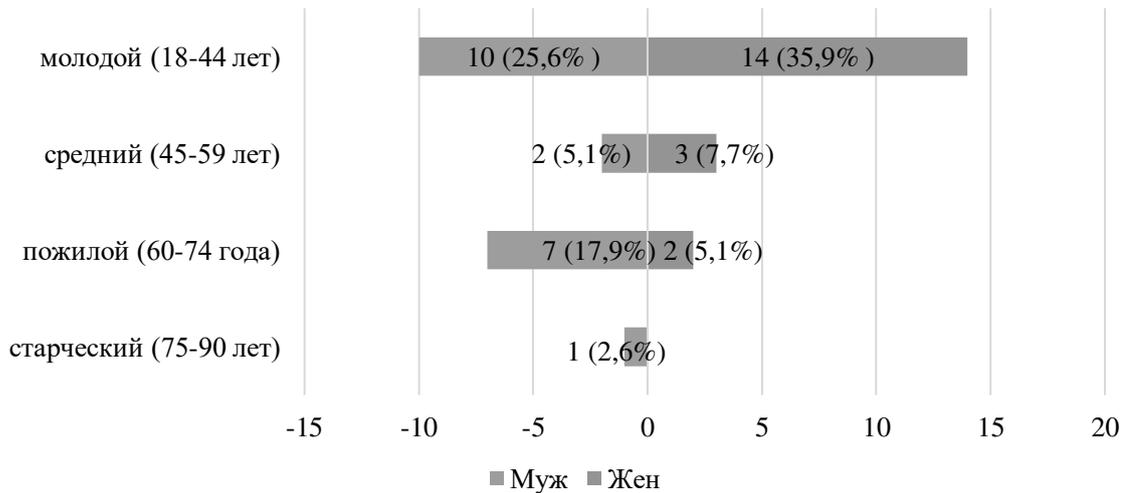


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрастным категориям в группе ОКС. Большинство участников исследования представляли трудоспособное население младше 40 лет ($n=24$; 61,5%).

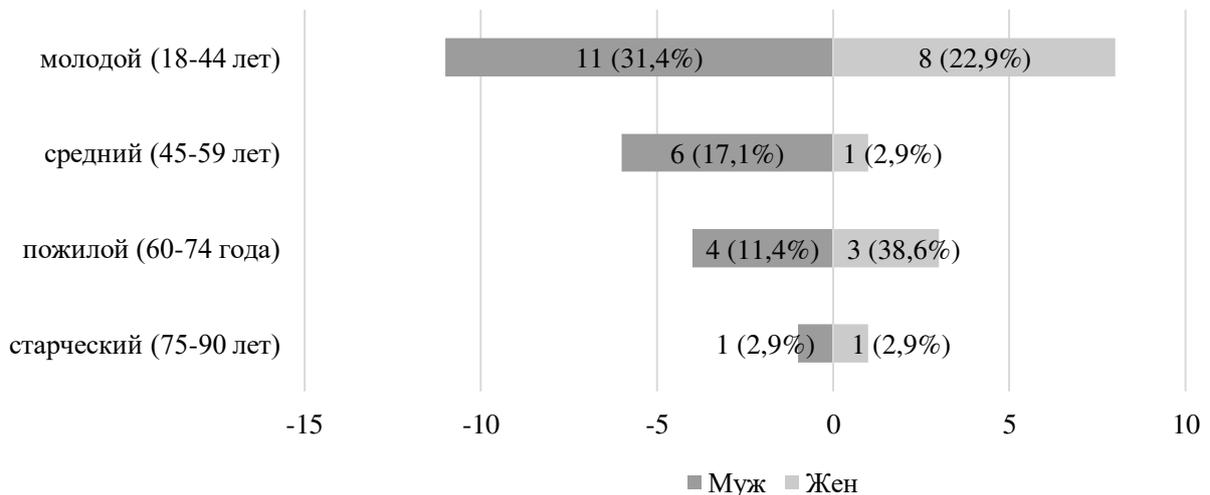


Рисунок 2 – Распределение пациентов по возрастным категориям в группе KB3-KB. Более половины участников группы были людьми молодого возраста ($n=19$; 54,3%).

В исследование вошли пациенты как со структурной, так и неуточненной (криптогенной) ФЭ. Структурные изменения при МРТ головного мозга были выявлены у 46,2% ($n=18$) пациентов в группе ОКС и у 34,3% ($n=12$) пациентов в группе KB3-KB. Частота МР-негативных форм эпилепсии была сопоставимой в обеих группах: она составила 53,8% ($n=21$) случаев в группе ОКС и 65,7% ($n=23$) случаев в группе KB3-KB ($p = 0,299$; хи-квадрат Пирсона).

Распределение эпилепсии по этиологии статистически значимо различалось в двух группах: у пациентов в группе ОКС чаще регистрировались постинсультные

или посттравматические глиозные изменения, чем в группе КБЗ-КВ (38,5%; n=15) ($p=0,034$; хи-квадрат Пирсона). Другими структурными находками у пациентов в группе ОКС стали: кавернома (2,6%; n=1), склероз гиппокампа (2,6%; n=1), гетеротопия серого вещества (2,6%; n=1). В группе КБЗ-КВ при МРТ регистрировались склероз гиппокампа (11,4%; n=4), глиозные изменения (8,6%; n=3), фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) (5,7%; n=2), гетеротопия серого вещества (5,7%; n=2), кавернома (2,9%; n=1). Этиологическая структура эпилепсии у пациентов в группах ОКС и КБЗ-КВ представлена на рисунке 3.

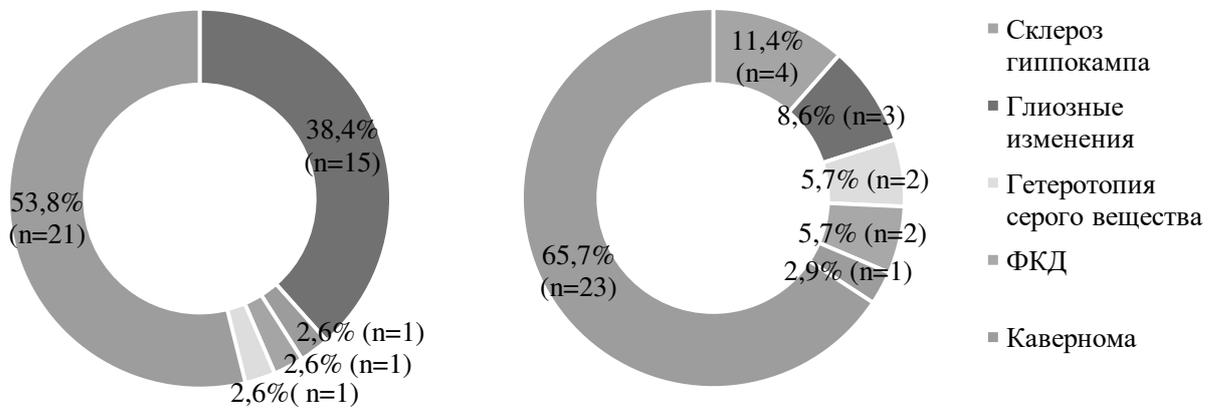


Рисунок 3 – Структура эпилепсии по этиологии в группе ОКС (слева) и КБЗ-КВ (справа). Более чем в половине случаев в обеих группах анатомический субстрат заболевания не был выявлен. В группе ОКС статистически достоверно чаще регистрировались глиозные изменения ($p=0,034$). Склероз гиппокампа почти в три раза чаще наблюдался в группе КБЗ-КВ, а ФКД регистрировалась только в группе КБЗ-КВ.

На основе сопоставления клинических, нейровизуализационных данных и семиотики приступов была установлена частота различных форм эпилепсии у пациентов в группах ОКС и КБЗ-КВ, представленная на рисунке 4. Структура эпилепсии по локализации в обеих группах статистически значимо не различалась ($p=0,178$; хи-квадрат Пирсона).

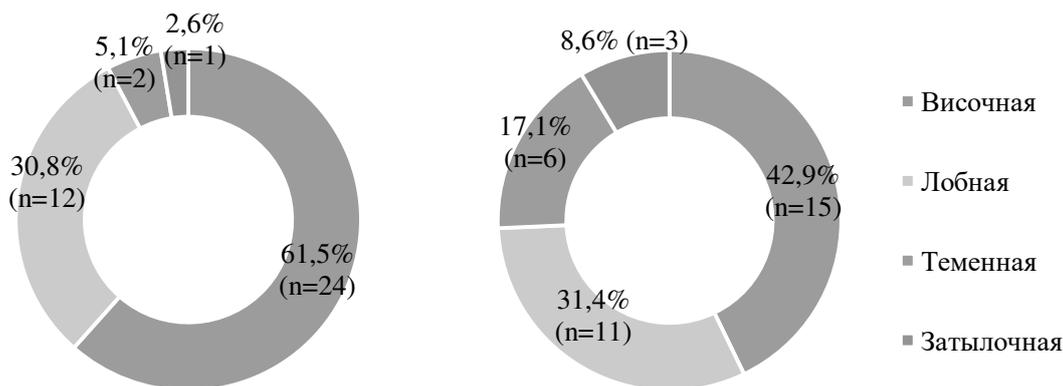


Рисунок 4 – Структура эпилепсии по формам в группе ОКС (слева) и КБЗ-КВ (справа). Распределение по локализационным формам соответствует их частоте в популяции пациентов с эпилепсией по данным литературы: наиболее часто встречается височная форма, несколько реже – лобная, а теменная и затылочная составляют меньшинство случаев.

Для височной формы эпилепсии были характерны фокальные моторные приступы с автоматизмами и нарушением сознания, в части случаев с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП), для лобной формы – фокальные моторные версивные тонические приступы с нарушением сознания, в части случаев с переходом в БТКП. Приступы при теменной и затылочной формах также сопровождалась нарушением сознания и переходом в БТКП. Типы приступов достоверно не различались в зависимости от локализации эпилептического очага ($p=0,102$; хи-квадрат Пирсона). Значимых различий между типами приступов у пациентов двух групп выявлено не было ($p=0,224$; хи-квадрат Пирсона) (таблица 6, рисунки 5-6).

Таблица 6. Частота встречаемости различных типов приступов у пациентов группах ОКС и КБЗ-КВ до начала лечения

Тип приступов	ОКС, n (%)	КБЗ-КВ, n (%)	Всего
Фокальные без нарушения сознания	6 (15,4%)	5 (14,3%)	11 (14,9%)
Фокальные моторные версивные тонические с нарушением сознания	7 (17,9%)	3 (8,6%)	10 (13,5%)

Фокальные моторные гиперкинетические с нарушением сознания	0	5 (14,3%)	5 (6,8%)
Фокальные моторные с автоматизмами и с нарушением сознания	8 (20,5%)	7 (20,0%)	15 (20,3%)
Фокальные с нарушением сознания и переходом в БТКП	13 (33,3%)	10 (28,6%)	23 (31,1%)
Фокальные без нарушения сознания + фокальные с нарушением сознания и переходом в БТКП	5 (12,8%)	5 (14,3%)	10 (13,5%)

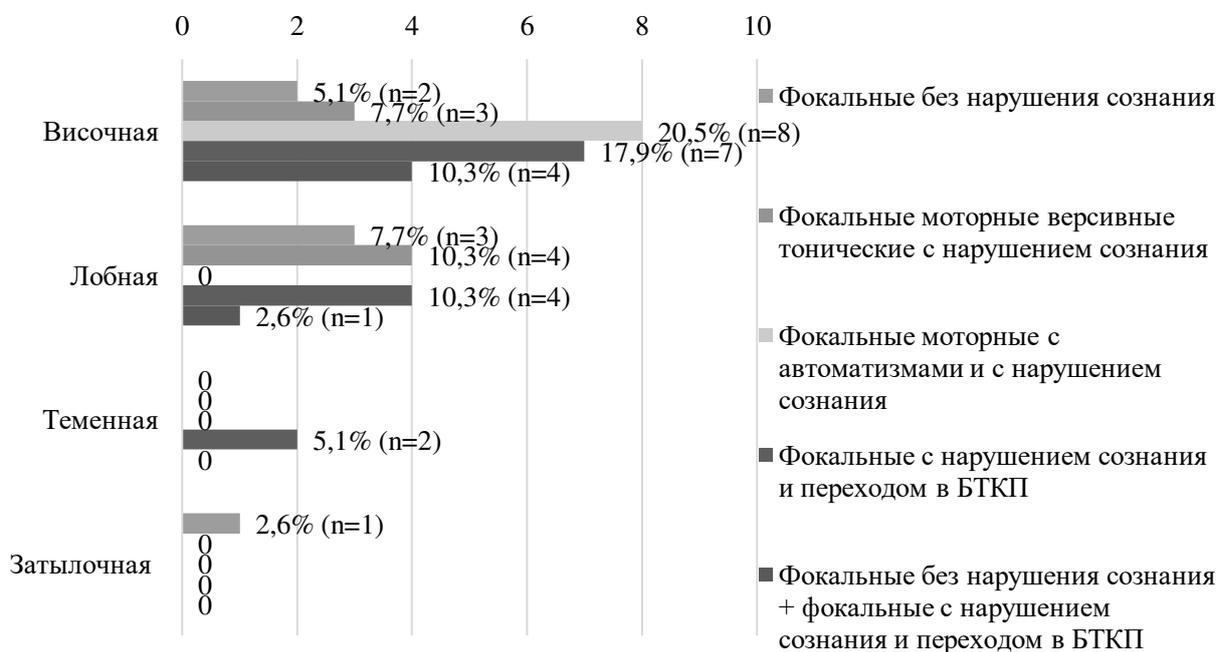


Рисунок 5 – Характеристика приступов при различных формах эпилепсии у пациентов до начала лечения в группе ОКС. При височной и лобной формах эпилепсии до начала лечения преобладали фокальные приступы с нарушением сознания, с или без перехода в БТКП. У пациентов с теменной формой эпилепсии фокальные приступы протекали с нарушением сознания и переходом в БТКП. При затылочной форме приступы были фокальными и не сопровождались потерей сознания или переходом в БТКП.

До начала исследования у 35,9% (n=14) участников из группы ОКС и у 40% (n=14) участников из группы КБЗ-КВ приступы были очень частыми (четыре в месяц и более). В группе ОКС частые приступы (от 1 до 4 в месяц) наблюдались у 40% (n=16) пациентов, а у 23,1% (n=9) пациентов приступы были редкими (с

частотой 1 в месяц или реже). В группе КБЗ-КВ частые и редкие приступы были зарегистрированы у 45,7% (n=16) и 14,3% (n=5) участников соответственно. Статистически значимо частота приступов в двух группах не различалась (p=0,628; критерий хи-квадрат Пирсона). Данные по частоте приступов у пациентов в группе ОКС представлены на рисунке 7.

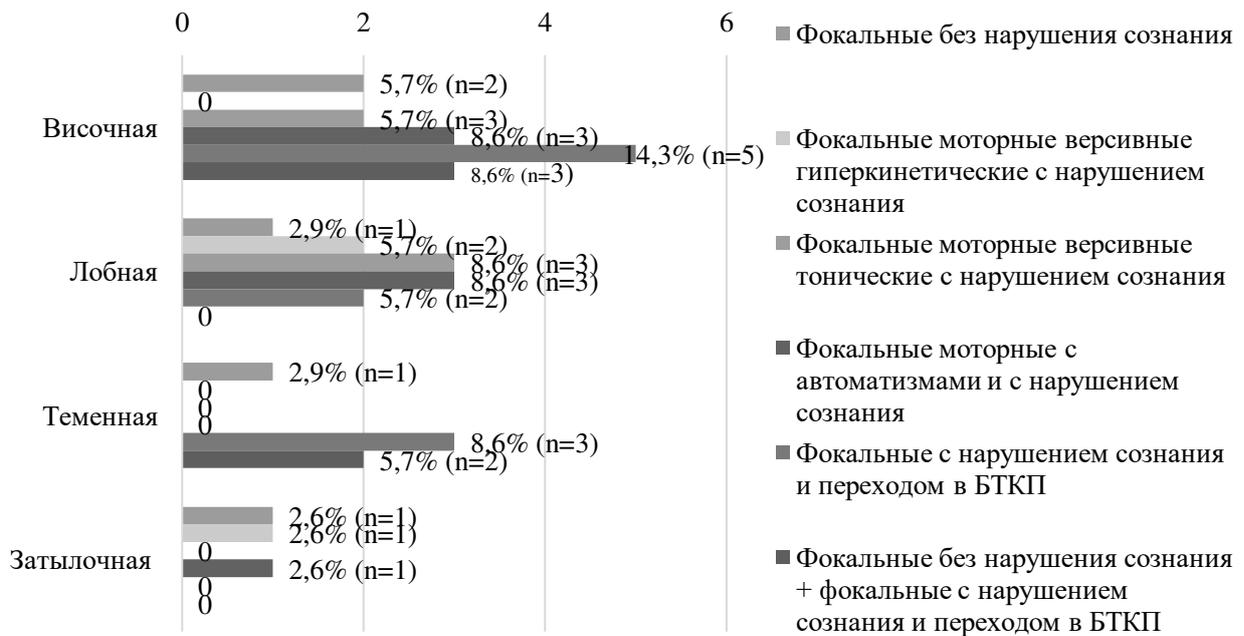


Рисунок 6 – Характеристика приступов при различных формах эпилепсии у пациентов до начала лечения в группе КБЗ-КВ. При височной, лобной и теменной формах эпилепсии преобладали фокальные приступы с нарушением сознания, с или без перехода в БТКП. При затылочной форме наблюдались фокальные приступы с или без нарушения сознания, без перехода в БТКП.

В группе ОКС большинство пациентов (66,7%; n=26) имели единичные приступы, у 11 человек (28,2%) наблюдались повторные (серийные) приступы, а у 2 участников (5,1%) в анамнезе был статус приступов. В группе КБЗ-КВ до начала исследования единичные приступы наблюдались у 24 пациентов (68,6%), повторные – у 11 (31,4%) пациентов. Статистически значимых различий по исходной кратности приступов в обеих группах не было (p=0,393; хи-квадрат Пирсона). Данные о кратности приступов представлены на рисунке 8.

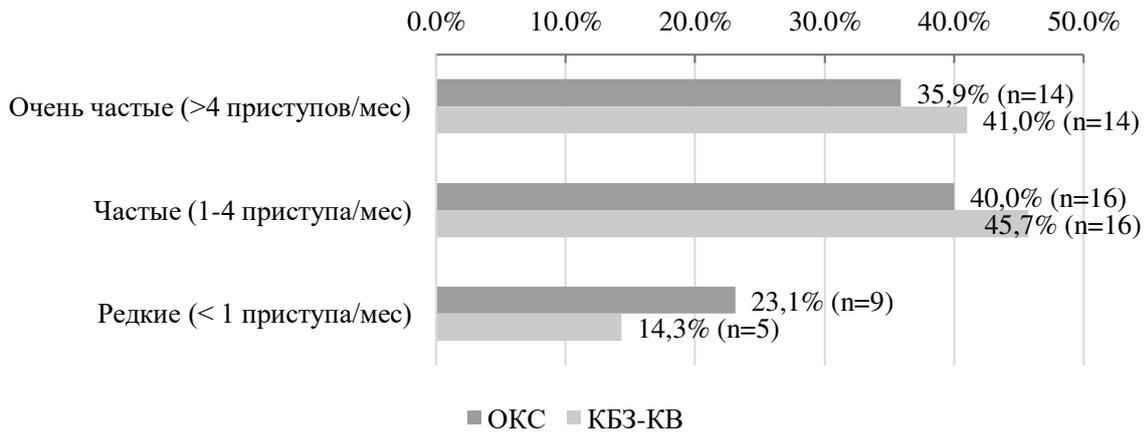


Рисунок 7 – Исходная частота приступов у пациентов в группах ОКС и КБЗ-КВ. Приступы до начала лечения повторялись с частотой от 1 до 4 в месяц и более у подавляющего большинства участников. В группе КБЗ-КВ частота приступов была несколько выше, чем в группе ОКС, однако данные различия были статистически незначимы ($p < 0,05$).

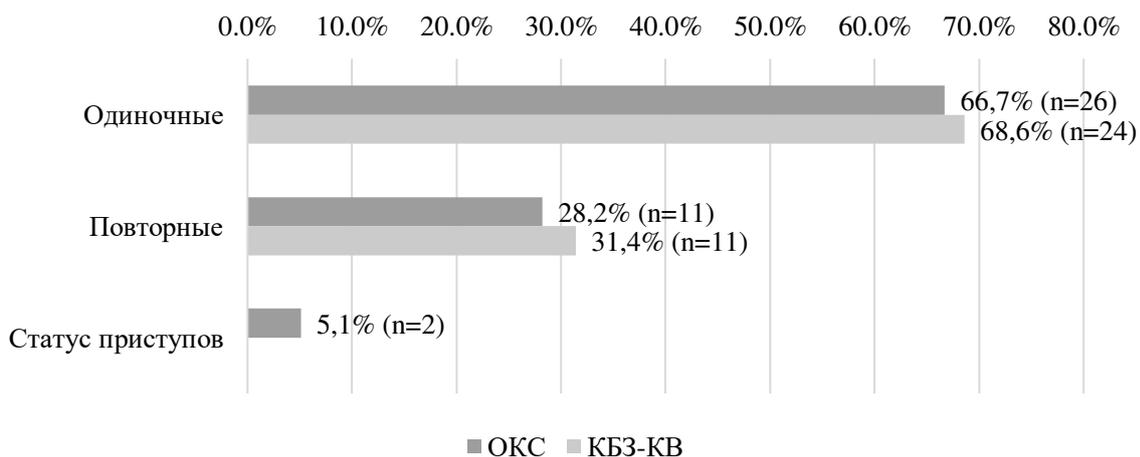


Рисунок 8 – Характер течения приступов до начала лечения в группах ОКС и КБЗ-КВ. До начала лечения пациенты обеих групп преимущественно страдали от одиночных приступов. Приблизительно у трети участников в анамнезе были повторные приступы (более одного в сутки). Статус приступов отмечен всего у двух пациентов в группе ОКС. Значимых различий по кратности приступов в двух группах не было ($p < 0,05$).

Медиана и межквартильный размах исходной тяжести приступов по шкале NHS3 в группе ОКС составили 20 [18;23] баллов, в группе КБЗ-КВ — 19 [13;23] баллов.

Клиническая характеристика пациентов в группах ОКС и КБЗ-КВ представлена в таблице 7.

Таблица 7. Клиническая характеристика 74 пациентов в группах ОКС и КБЗ-КВ

Клинические характеристики	Группа	
	ОКС, n (%)	КБЗ-КВ, n (%)
Форма эпилепсии <ul style="list-style-type: none"> • височная • лобная • теменная • затылочная 	24 (61,5%) 12 (30,8%) 2 (5,1%) 1 (2,6%)	15 (42,9%) 11 (31,4%) 6 (17,1%) 3 (8,6%)
Этиологическая структура <ul style="list-style-type: none"> • Глиозные изменения • Фокальная кортикальная дисплазия • Кавернома • Склероз гиппокампа • Гетеротопия серого вещества • Отсутствие изменений 	15 (38,4%) 0 1 (2,6%) 1 (2,6%) 1 (2,6%) 21 (53,8%)	3 (8,6%) 2 (5,7%) 1 (2,9%) 4 (11,4%) 2 (5,7%) 23 (65,7%)
Частота приступов <ul style="list-style-type: none"> • Очень частые (>4 приступов/мес) • Частые (1-4 приступа/мес) • Редкие (<1 приступа/мес) 	14 (35,9%) 16 (41,0%) 9 (23,1%)	14 (40,0%) 16 (45,7%) 5 (14,3%)
Кратность приступов <ul style="list-style-type: none"> • Единичные • Повторные • Статус 	26 (66,7%) 11 (28,2%) 2 (5,1%)	24 (68,6%) 11 (31,4%) 0
Тяжесть приступов	20 [18;23]	19 [13;23]

*Использован хи-квадрат Пирсона

Пациенты обеих групп были поделены на три подгруппы в зависимости от назначенной дозы стартового ПЭП: средние дозы – 1200 мг для ОКС или 800 мг

для КБЗ-КВ, дозы выше средних и дозы ниже средних. Между группами наблюдались статистически значимые различия по принимаемым дозам ($p = 0,005$; хи-квадрат Пирсона). В группе ОКС большинство пациентов получали препарат в дозе 1200 мг/сут (64,1%, $n=25$). В группе КБЗ-КВ приблизительно половина пациентов (54,3%, $n=19$) принимали КБЗ-КВ в дозе ниже 800 мг/сут. Распределение по принимаемым дозам ОКС и КБЗ-КВ представлено на рисунке 9.

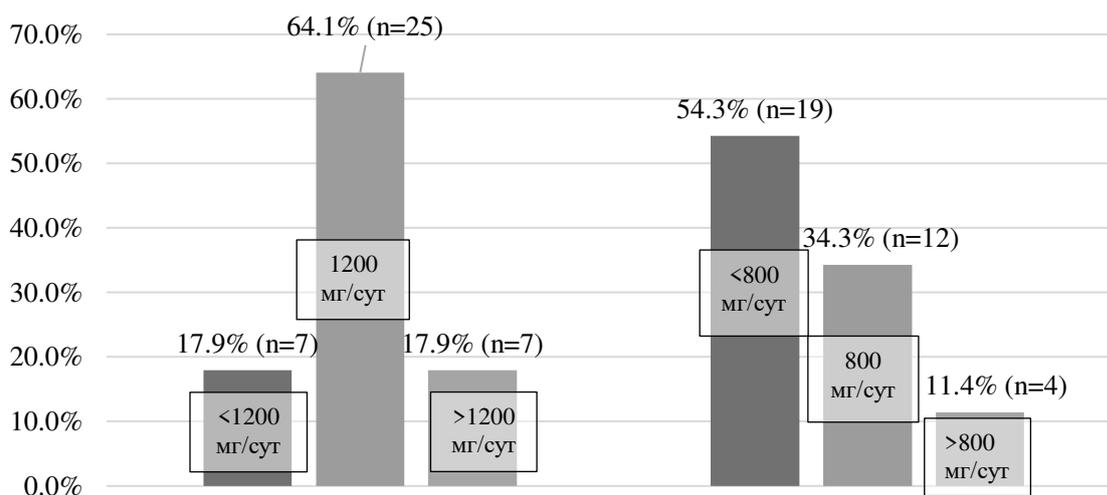


Рисунок 9 – Подгруппы пациентов в зависимости от назначенной дозы ОКС (слева) и КБЗ-КВ (справа). Как видно из диаграммы, в группе ОКС абсолютно преобладали средние дозы препарата – 1200 мг/сут, а в группе КБЗ-КВ – дозы менее 800 мг/сут.

Таким образом, в настоящее исследование вошли люди взрослого, преимущественно молодого (по классификации ВОЗ 2014 г.) возраста, страдавшие от очень частых и частых эпилептических приступов, нередко протекавших с нарушением сознания и переходом в БТКП, и в трети случаев возникавших повторно в течение суток. По распространенности локализационных форм и этиологических причин заболевания настоящая выборка пациентов не отличалась от общей популяции пациентов с эпилепсией согласно данным литературы. Пациенты обеих групп были сопоставимы по указанным клиническим характеристикам, а также по полу и возрасту. Статистически значимые различия регистрировались лишь по этиологии заболевания: в группу ОКС вошло большее число участников с глиозными изменениями, чем в группу КБЗ-КВ ($p=0,034$). Для дальнейшего анализа эффективности терапии в каждой группе были

сформированы три подгруппы пациентов по получаемым дозам препаратов. Так, наиболее часто назначаемой дозой ОКС оказалась средняя – 1200 мг/сут, а КБЗ-КВ – доза менее 800 мг/сут.

3.2. Эффективность инициальной монотерапии

Из анализа эффективности были исключены пациенты, у которых препарат был отменен по причине развития непереносимых НЯ или ФДА. Их доля составила 12,8% (n=5) в группе ОКС, 22,9% (n=8) в группе КБЗ-КВ.

Эффективность терапии оценивалась по изменению частоты приступов. При достижении контроля над приступами (уменьшении частоты приступов на >50% от исходной частоты или при полном исчезновении приступов), лечение считалось эффективным. При уменьшении частоты приступов менее чем на 50% терапия считалась недостаточно эффективной и корректировалась.

В начале исследования приступы наблюдались у 100% пациентов в обеих группах. К концу основного периода наблюдения (6 месяцев) частота приступов уменьшилась на 50% и более у 82,4% (n=28) пациентов, вошедших в группу ОКС, и у 85,2% (n=23) пациентов, состоявших в группе КБЗ-КВ. Недостаточный эффект терапии отмечен в группе ОКС в 17,6% (n=6) и в группе КБЗ-КВ в 14,8% (n=4) случаев.

При учете пациентов с непереносимостью стартовой терапии в группе ОКС инициальная монотерапия оказалась эффективной у 71,8% (n=28) участников, недостаточно эффективной – у 15,4% (n=6) пациентов и была отменена ввиду непереносимых НЯ у 12,8% (n=5). Показатель удержания на монотерапии ОКС 6 месяцев составил 71,8%.

В группе КБЗ-КВ при включении в анализ всех участников исследования лечение было эффективным у 65,7% (n=23), недостаточно эффективным у 11,4% (n=4). Непереносимые НЯ на фоне приема КБЗ-КВ развились у 20% (n=7) пациентов, и у одного пациента (2,9%) развилась ФДА, в связи с чем препарат был отменен. Удержание на монотерапии КБЗ-КВ 6 месяцев соответственно составило 65,7%. Достоверных различий между результатами терапии у пациентов из группы

ОКС и у пациентов их группы КБЗ-КВ выявлено не было ($p=0,504$; хи-квадрат Пирсона). Результаты стартовой терапии в группах ОКС и КБЗ-КВ представлены на рисунке 10.

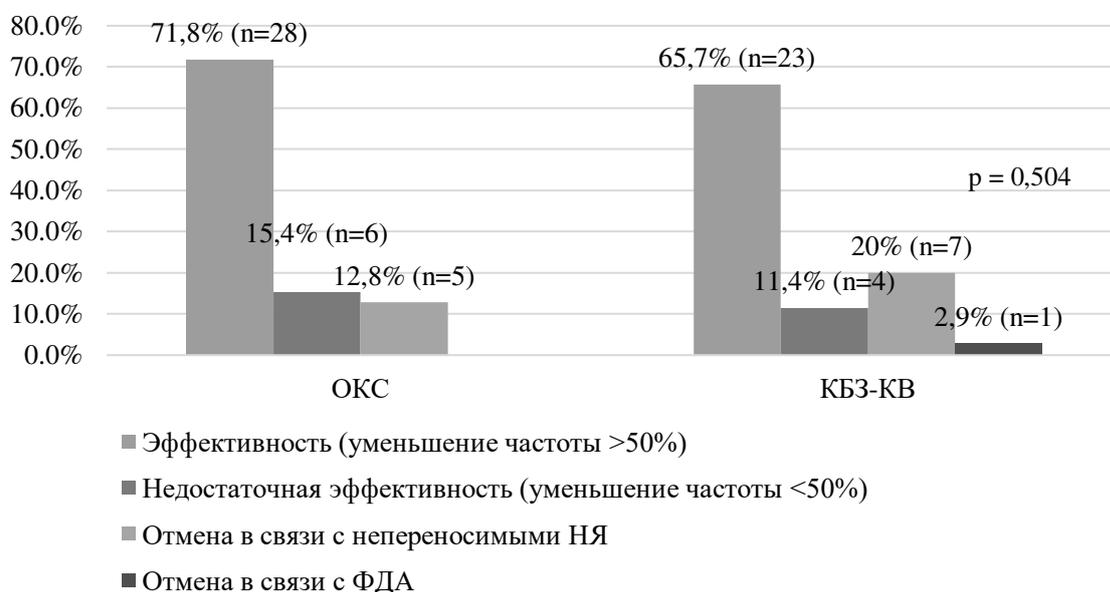


Рисунок 10 – Клинические результаты применения монотерапии ОКС и КБЗ-КВ за 6 месяцев. ОКС был эффективен у 71,8% пациентов, недостаточно эффективен – в 15,4% случаев, непереносимые НЯ наступили у 12,8% участников. В группе КБЗ-КВ частота непереносимых НЯ была выше (включая один случай ФДА), в связи с чем препарат был отменен. Эффективность и недостаточная эффективность инициальной монотерапии КБЗ-КВ была зарегистрирована в 65,7% и 11,4% случаев соответственно. Достоверной разницы между частотой различных клинических результатов терапии в двух группах выявлено не было ($p=0,504$; критерий хи-квадрат Пирсона).

Был проведен анализ эффективности в подгруппах пациентов в зависимости от принимаемой дозы лекарства. ОКС был эффективным при назначении в средней дозе 1200 мг/сут у 43,6% (n=17) и в дозе менее 1200 мг/сут – у 15,4% (n=6) участников. Для достижения контроля над приступами дозы выше 1200 мг/сут понадобились всего 12,8% (n=5) участников. ОКС был недостаточно эффективным несмотря на прием в средней дозе у 4 (10,3%) и прием в дозе более 1200 мг/сут у 2 (5,1%) пациентов. Нежелательные явления возникли на фоне приема ОКС в дозе

1200 мг/сут (10,3%; n=4) и менее 1200 мг/сут (2,5%; n=1). Клинические результаты терапии ОКС в зависимости от дозы представлены на рисунке 11.

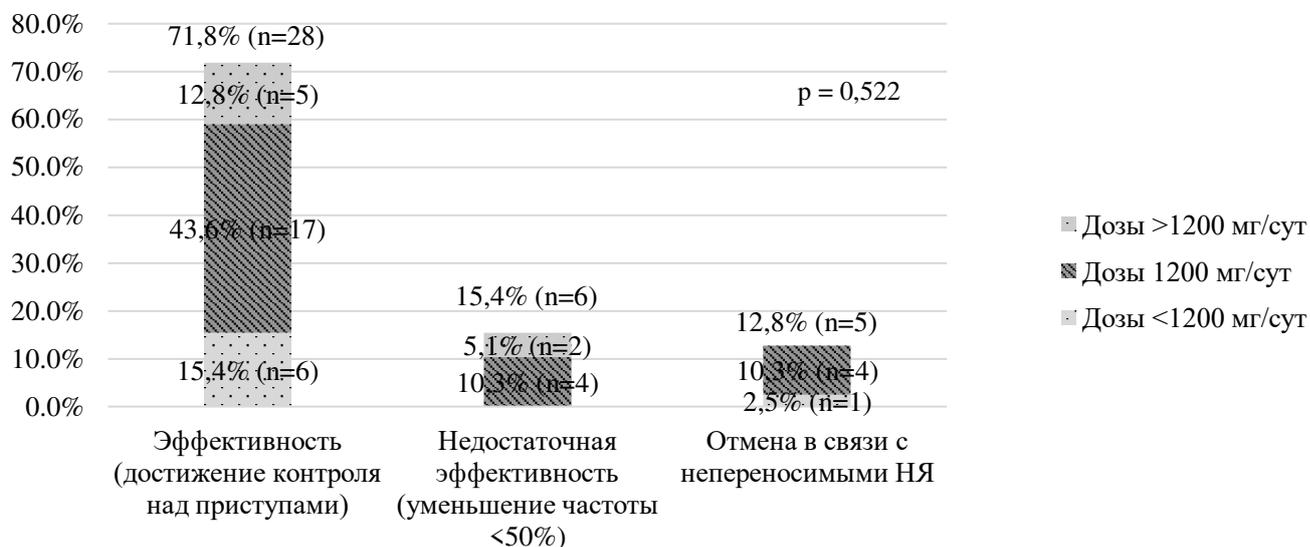


Рисунок 11 – Клинические результаты терапии в зависимости от доз ОКС. Препарат был наиболее эффективным при приеме в средней дозе 1200 мг/сут. Недостаточная эффективность наблюдалась как при приеме ОКС в средней дозе, так и в дозах выше средней (>1200 мг/сут). Нежелательные явления развивались при приеме средних доз или доз менее 1200 мг/сут.

В группе КБЗ-КВ контроль над приступами был достигнут при приеме КБЗ-КВ в дозе менее 800 мг/сут у трети участников (34,3%; n=12), еще у четверти (25,7%; n=9) при приеме КБЗ-КВ в дозе 800 мг/сут и у 5,7% (n=2) при приеме свыше 800 мг КБЗ-КВ в сутки. Недостаточная эффективность отмечена у 2 (5,7%) пациентов, принимавших 800 мг/сут, и у 2 (5,7%) пациентов, принимавших более 800 мг/сут. Непереносимость КБЗ-КВ развилась при приеме его в дозе менее 800 мг/сут у 5 (14,3%) пациентов и более 800 мг/сут – у двух (5,7%). ФДА развилась у одного пациента, принимавшего КБЗ-КВ в дозе 800 мг/сут (см. *Клинический пример*). Клинические результаты терапии КБЗ-КВ в зависимости от дозы представлены на рисунке 12.

При оценке результатов терапии в зависимости от дозы ОКС или КБЗ-КВ в обеих группах статистически достоверных различий не выявлено (p=0,522 в группе ОКС; p=0,466 в группе КБЗ-КВ; критерий хи-квадрат Пирсона).



Рисунок 12 – Клинические результаты терапии в зависимости от доз КБЗ-КВ. КБЗ-КВ был эффективен у двух трети участников группы, при этом у половины из них он применялся в дозе менее 800 мг/сут, несколько реже – в дозе 800 мг/сут. КБЗ-КВ в дозе >800 мг/сут получали лишь четверо участников группы (11,4%).

Результаты монотерапии ОКС или КБЗ-КВ не зависели от наличия выявляемого с помощью МРТ анатомического субстрата заболевания ($p=0,762$ в группе ОКС; $p=0,368$ в группе КБЗ-КВ; критерий хи-квадрат Пирсона) или от характера этих изменений (после исключения МР-негативных форм) ($p=0,401$ в группе ОКС; $p=0,196$ в группе КБЗ-КВ; критерий хи-квадрат Пирсона).

Статистически значимой связи между результатами стартовой терапии ОКС и исходной частотой приступов в обеих группах выявлено не было ($p=0,634$ в группе ОКС; $p=0,920$ в группе КБЗ-КВ; критерий хи-квадрат Пирсона).

В группе ОКС зависимости между кратностью приступов и результатами монотерапии ОКС не отмечено ($p=0,642$; критерий хи-квадрат Пирсона). КБЗ-КВ оказался достоверно более эффективным при единичных приступах в дебюте заболевания и приводил к контролю над ними у 82,4% ($n=19$) пациентов, тогда как при повторных приступах он оказывался эффективен только в половине случаев ($n=2$) ($p=0,042$; критерий хи-квадрат Пирсона) (таблица 8).

Таблица 8. Зависимость результатов терапии в группе КБЗ-КВ от кратности приступов.

Результаты терапии	Кратность приступов		p*
	Единичные, n (%)	Повторные, n (%)	
Эффективность (достижение контроля над приступами)	19 (82,6%)	4 (17,4%)	0,042**
Недостаточная эффективность (уменьшение частоты приступов <50%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Отмена в связи с НЯ	3 (37,5%)	5 (62,5%)	

* Использован критерий хи-квадрат Пирсона

** Уровень значимости менее 0,05

Исходная тяжесть приступов не влияла на эффективность терапии ($p=0,357$ в группе ОКС, $p=0,594$ в группе КБЗ-КВ; критерий Краскелла-Уоллеса).

Таким образом, эффективность ОКС и КБЗ-КВ (при исключении из анализа случаев отмены препаратов ввиду их непереносимости) оказалась сопоставимой – ОКС был эффективен у 82,4% ($n=28$) пациентов, КБЗ-КВ – у 85,2% ($n=23$). В целом, непереносимые НЯ чаще возникали на фоне приема КБЗ-КВ, в связи с чем удержание на инициальной монотерапии ОКС 6 месяцев было выше (71,8%; $n=28$) по сравнению с удержанием на инициальной монотерапии КБЗ-КВ 6 месяцев (65,7%; $n=23$). КБЗ-КВ был достоверно более эффективен при единичных, чем при повторных приступах в дебюте заболевания ($p=0,042$). Контроль над приступами у большинства пациентов в группе ОКС был достигнут при его приеме в средней дозе (1200 мг/сут), в группе КБЗ-КВ – при приеме менее 800 мг препарата в сутки.

3.3. Коррекция терапии

В ходе подбора дозы у одного пациента (2,6%; $n=1$) на втором визите доза ОКС была повышена с 1200 до 1500 мг.

Смена терапии в связи с непереносимостью в группе ОКС была проведена в 12,8% (n=5). Пациенты были переведены на терапию ЛЕВ, после чего приступы регрессировали. Режимы альтернативной монотерапии в группе ОКС представлены в таблице 9.

Таблица 9. Режимы альтернативной монотерапии в группе ОКС

Визит	Препарат (% , n пациентов)	Дозы (мг)
2 визит	ЛЕВ (5,1%; n=2)	1500-2000
3 визит	ЛЕВ (5,1%; n=2)	1500-2000
4 визит	ЛЕВ (2,6%; n=1)	2000
5 визит	0	—
6 визит	0	—
Всего	ЛЕВ (12,8%; n=5)	1500-2000

Перевод на дуотерапию с ОКС в связи с недостаточной эффективностью ОКС был выполнен у 6 пациентов (15,4%; n=6). Из них 5 пациентов получали комбинацию ОКС и ЛЕВ (12,8%; n=5), один – ОКС с препаратом ВПК (2,6%; n=1). Все пациенты достигли контроля над приступами после перевода на дуотерапию, однако у одного пациента, переведенного на дуотерапию ОКС и ЛЕВ на пятом визите, проследить эффективность не удалось. Режимы дуотерапии у пациентов из группы ОКС представлены в таблице 10.

Таблица 10. Режимы дуотерапии у пациентов из группы ОКС

Визит	Комбинации ПЭП (% , n пациентов)	Дозы (мг)
2 визит	ЛЕВ + ОКС (5,2%; n=2)	1500-2000 + 900
	ВПК + ОКС (2,6%; n=1)	1000 + 900
3 визит	ЛЕВ + ОКС (2,6%; n=1)	2000 + 900
4 визит	ЛЕВ + ОКС (2,6%; n=1)	2000 + 900
5 визит	ЛЕВ + ОКС (2,6%; n=1)	1500 + 1200
6 визит	0	—
Всего	ЛЕВ + ОКС (12,8%; n=5)	1500-2000 + 900-1200
	ВПК + ОКС (2,6%; n=1)	1000 + 900

Увеличение дозы КБЗ-КВ потребовалось одному пациенту (2,9%; n=1) на втором визите (с 800 до 1200 мг).

Непереносимость терапии КБЗ-КВ развилась в 20% (n=7) случаев. Они были переведены на альтернативную монотерапию ЛЕВ (17,1%; n=6) или топираматом (2,9%; n=1). У одного участника развилась ФДА, он был переведен на монотерапию ВПК (2,9%; n=1). Режимы альтернативной монотерапии в группе КБЗ-КВ представлены в таблице 11.

Таблица 11. Режимы альтернативной монотерапии в группе КБЗ-КВ

Визит	Препарат (% , n пациентов)	Дозы (мг)
2 визит	ВПК (2,9%; n=1)	1200
	ЛЕВ (8,6%; n=3)	1500-2000
3 визит	ЛЕВ (5,7%; n=2)	1500-2000
4 визит	Топирамат (2,9%; n=1)	250
5 визит	ЛЕВ (2,9%; n=1)	1500
6 визит	0	—
Всего	ВПК (2,9%; n=1)	1200
	ЛЕВ (17,1%; n=6)	1500-2000
	Топирамат (2,9%; n=1)	250

Пациенты с недостаточным контролем приступов на фоне приема КБЗ-КВ были переведены на эффективную дуотерапию комбинацией КБЗ-КВ и ЛЕВ (11,4%; n=4). Режимы дуотерапии у пациентов из группы КБЗ-КВ представлены в таблице 12. Режимы терапии у пациентов в группах ОКС и КБЗ-КВ представлены на рисунке 13.

Таблица 12. Режимы дуотерапии у пациентов из группы КБЗ-КВ

Визит	Комбинации ПЭП (% , n пациентов)	Дозы (мг)
2 визит	ЛЕВ + КБЗ-КВ (2,9%; n=1)	1500 + 600
3 визит	ЛЕВ + КБЗ-КВ (5,7%; n=2)	1250-1500 + 600-800
4 визит	ЛЕВ + КБЗ-КВ (2,9%; n=1)	1500 + 600
5 визит	0	—

6 визит	0	—
Всего	ЛЕВ + КБЗ-КВ (11,4%; n=4)	1250-1500 + 600-800

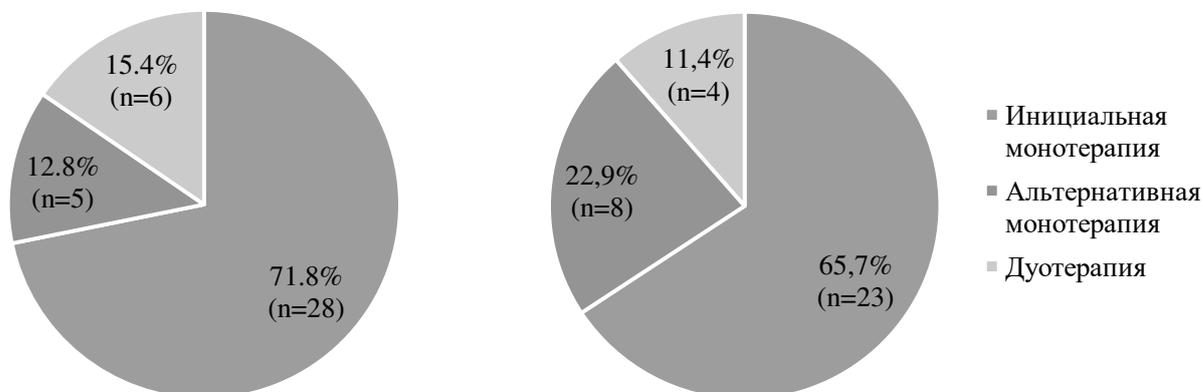


Рисунок 13 – Режимы терапии у пациентов в группах ОКС (слева) КБЗ-КВ (справа). Удержание на инициальной монотерапии в течение 6 месяцев в группе ОКС было выше, чем в группе КБЗ-КВ. Пациенты из группы ОКС реже переводились на альтернативную монотерапию другими ПЭП по сравнению с КБЗ-КВ в связи с лучшей переносимостью. ОКС чаще по сравнению с КБЗ-КВ оказывался недостаточно эффективны, в связи с чем перевод на дуотерапию в группе ОКС проводился чаще, чем в группе КБЗ-КВ.

Таким образом, к концу периода наблюдения 6 месяцев 71,8% (n=28) пациентов в группе ОКС находились на удержании инициальной монотерапии ОКС, 12,8% (n=5) пациентов были переведены на альтернативную монотерапию ПЭП, в 15,4% (n=6) вторым режимом терапии стала дуотерапия ПЭП. Показатель удержания на инициальной монотерапии КБЗ-КВ составил 65,7% (n=23). В группе КБЗ-КВ альтернативная монотерапия ПЭП была назначена в 22,9% (n=8), дуотерапия ПЭП – в 11,4% (n=4).

3.4. Нежелательные явления

НЯ оценивались на каждом визите, в ходе беседы с пациентом и при выполнении общего физикального и неврологического осмотра. Оценка характера и выраженности субъективных НЯ дополнялась результатами шкалы SIDAED,

заполняемой пациентами самостоятельно между посещениями врача. При необходимости в связи с появлением субъективных жалоб проводились дополнительные лабораторные исследования. Непереносимость препаратов на этапе титрации являлась причиной перевода на альтернативную монотерапию.

Отмена стартовых ПЭП за всё время исследования была осуществлена у 12,8% (n=5) пациентов в группе ОКС и у 22,9% (n=8) пациентов (включая случай ФДА) в группе КБЗ-КВ. Частота возникновения НЯ была максимальной на этапе титрации препаратов.

Статистически значимой разницы по частоте возникновения непереносимых НЯ у пациентов, принимавших ОКС и КБЗ-КВ, выявлено не было ($p=0,257$; хи-квадрат Пирсона). Частота регистрации непереносимых НЯ на различных визитах представлена на рисунке 14.

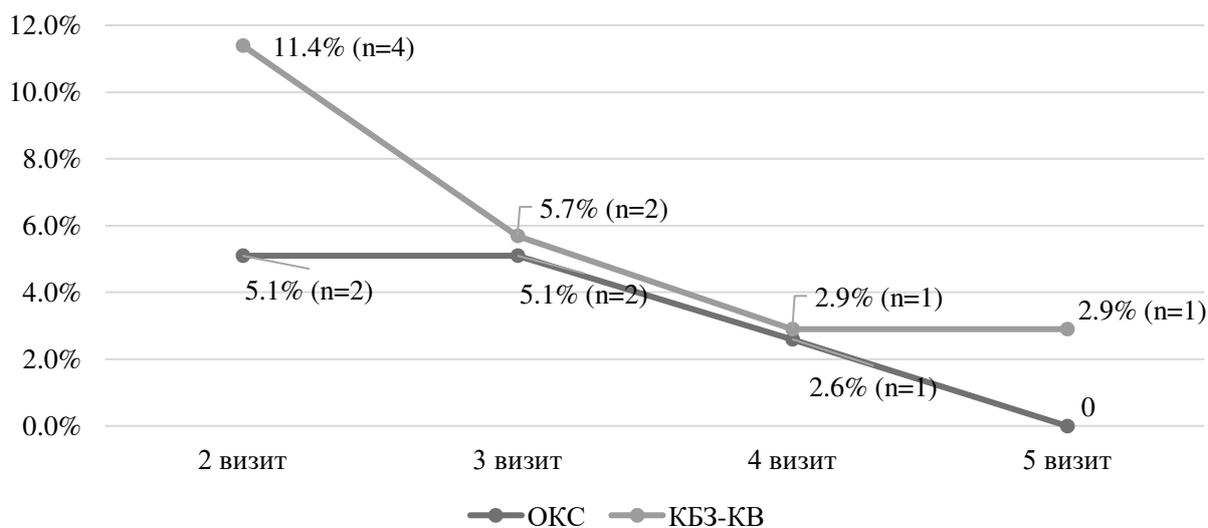


Рисунок 14 – Частота возникновения непереносимых НЯ по визитам в группе ОКС и КБЗ-КВ. Частота непереносимых НЯ была максимальной на этапе титрации препаратов. К пятому визиту ни одного случая непереносимых НЯ в группе ОКС зарегистрировано не было.

Структура НЯ в двух группах существенно не различалась. Наиболее часто к отмене ОКС или КБЗ-КВ приводили общая усталость, сонливость, снижение внимания и памяти, заторможенность, тревога, бессонница и чувство подавленности, раздражительность, выраженная головная боль, а также кожная

сыпь, нарушение аппетита и тошнота. За весь период исследования ФДА развилась у одного пациента на фоне лечения КБЗ-КВ (см. клинический пример №1). Достоверная разница в частоте регистрации НЯ была зарегистрирована на 1 визите по категории нарушений половой/менструальной сферы и на 5 визите по категории депрессивных симптомов – данные нарушения наблюдались только в группе КБЗ-КВ ($p=0,006$; критерий Манна-Уитни). Показатели SIDAED пациентов с непереносимостью ОКС или КБЗ-КВ представлены в таблице 13.

Таблица 13. Показатели SIDAED пациентов с непереносимостью ОКС или КБЗ-КВ

	Препарат	2 визит Me (Q1-Q3) Max-min	3 визит Me (Q1-Q3) Max-min	4 визит Me (Q1-Q3) Max-min	5 визит Me (Q1-Q3) Max-min
Общий балл	ОКС	23,5 (21-26) 24-24	24 (24-24) 24-24	22	-
	КБЗ-КВ	23,5 (15,5-24) 8-24	22 (21-23) 21-23	25	22
	p*	0,524	0,622	0,354	0,222
Общий балл в домене когнитивных функций	ОКС	11,5 (11-12) 11-12	12 (12-12) 12-12	12	-
	КБЗ-КВ	9,5 (7,5-10) 6-10	10,5 (9-12) 9-12	12	12
	p*	0,724	0,524	0,222	0,065
ЦНС	ОКС	2,5 (2-3) 2-3	3 (3-3) 3-3	3	-
	КБЗ-КВ	2 (1-2) 0-2	2 (1-3) 1-3	3	3
	p*	0,524	0,127	0,943	0,524
Поведенческие нарушения	ОКС	3 (3-3) 3-3	3 (3-3) 3-3	3	-
	КБЗ-КВ	3 (2,5-3) 2-3	3 (3-3) 3-3	3	3
	p*	0,833	0,524	0,222	0,222

Депрессивные симптомы	ОКС	3 (3-3) 3-3	3 (3-3) 3-3	3	-
	КБЗ-КВ	3 (2,5-3) 2-3	3 (3-3) 3-3	3	3
	p*	0,524	1,000	0,171	0,045**
Когнитивные функции	ОКС	3 (3-3) 3-3	3 (3-3) 3-3	3	-
	КБЗ-КВ	2 (1,5-2) 1-2	2,5 (2-3) 2-3	3	3
	p*	0,622	0,724	0,724	0,284
Общий балл в домене физических функций	ОКС	12 (9-15) 9-15	12 (12-12) 12-12	10	-
	КБЗ-КВ	14 (8-14) 2-14	10,5 (9-12) 9-12	13	10
	p*	0,524	0,833	0,833	0,354
Двигательные/ координаторны е расстройства	ОКС	1,5 (0-3) 0-3	2 (2-2) 2-2	2	-
	КБЗ-КВ	2 (1-2) 0-2	2 (2-2) 2-2	0	0
	p*	0,833	0,724	0,622	1,000
Зрение	ОКС	1,5 (0-3) 0-3	1,5 (1-2) 3-3	1	-
	КБЗ-КВ	2 (1-2) 0-2	2 (2-2) 2-2	2	2
	p*	0,833	0,833	0,943	0,524
Головная боль	ОКС	3 (3-3) 3-3	3 (3-3) 3-3	2	-
	КБЗ-КВ	3 (1,5-3) 0-3	3 (3-3) 3-3	3	3
	p*	1,000	0,724	0,724	0,724
Дерматологиче ские нарушения	ОКС	3 (3-3) 3-3	3 (3-3) 3-3	3	-
	КБЗ-КВ	2 (1,5-2) 0-3	1,5 (1-2) 1-2	3	3

	p*	0,724	0,622	0,524	0,943
Симптомы со стороны ЖКТ	ОКС	3 (3-3) 3-3	2,5 (2-3) 2-3	2	-
	КБЗ-КВ	2,5 (1-3) 0-3	2 (1-3) 1-3	3	2
	p*	0,622	0,622	0,833	0,354
Нарушения половой или менструальной функции	ОКС	0 (0-0) 0-0	0 (0-0) 0-0	0	
	КБЗ-КВ	2 (2-2) 2-2	0 (0-0) 0-0	2	0
	p*	0,006**	0,524	0,724	0,171

* Использован критерий Манна-Уитни

** Уровень значимости $p < 0,05$

Было выявлено, что пациентам с оценкой НЯ по шкале SIDAED 22 и более баллов, впоследствии проводилась смена терапии в связи с непереносимостью НЯ, в то время как при удовлетворительной переносимости препарата оценка по SIDAED составляла менее 22 баллов. Общая оценка по шкале SIDAED у пациентов с и без клинически выраженных НЯ на визитах 2-5 в группах ОКС и КБЗ-КВ представлена на рисунках 15 и 16 соответственно.

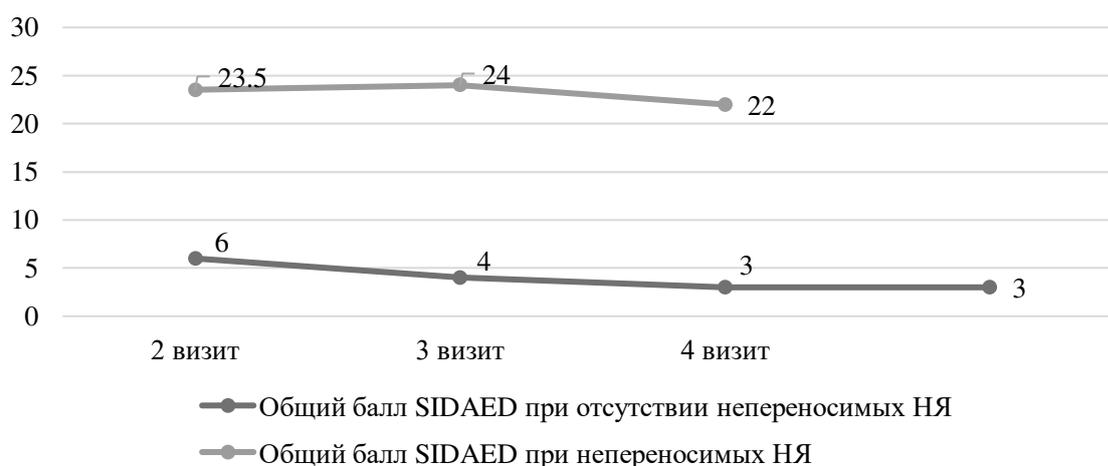


Рисунок 15 – Значения суммарного балла по шкале SIDAED у пациентов без и с непереносимыми НЯ на визитах 2-5 в группе ОКС (данные представлены в качестве медианы и 25-го и 75-го перцентилей или в качестве абсолютного значения (при $n=1$)). У пациентов с

удовлетворительной переносимостью ОКС общая оценка по шкале SIDAED колебалась от 3 до 6 баллов, а при наличии непереносимых НЯ превышала 22 балла во всех случаях.

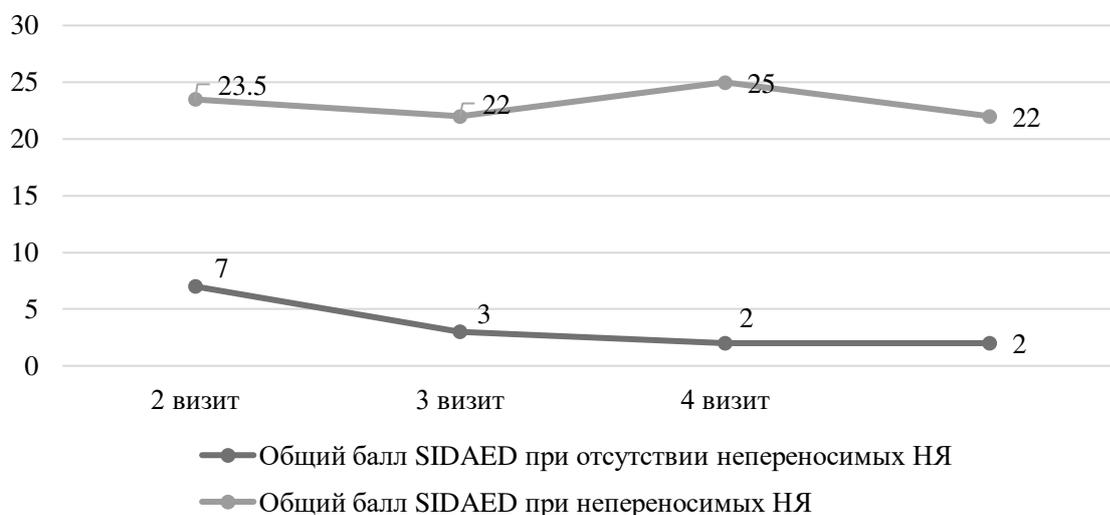


Рисунок 16 – Значения суммарного балла по шкале SIDAED у пациентов без и с непереносимыми НЯ на визитах 2-5 в группе КБЗ-КВ (данные представлены в качестве медианы и 25-го и 75-го перцентилей или в качестве абсолютного значения (при $n=1$)). При наличии выраженных НЯ, приводящих к отмене терапии, общая оценка шкалы составила 22 балла и выше, тогда как у остальных участников исследования не превышала 7.

Таким образом, характер нарушений, возникавших при приеме ОКС и КБЗ-КВ, существенно не различался, однако непереносимые НЯ при терапии КБЗ-КВ возникали почти в два раза чаще (22,9%; $n=8$), чем при приеме ОКС (12,8%; $n=5$). При непереносимости терапии все пациенты набирали от 22 баллов по шкале SIDAED. Данное значение можно рассматривать в качестве пограничного при принятии решения о смене терапии.

3.4.1. Оценка лабораторных показателей

Лабораторные отклонения в биохимическом анализе крови были представлены повышением печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и гипонатриемией, которая регистрировалась при снижении уровня натрия в крови ниже 135 ммоль/л. Нарушений в показателях общего анализа крови и общего

анализа мочи ни у одного из участников за время наблюдения зарегистрировано не было.

Клинически значимые лабораторные нарушения достоверно чаще возникали при приеме КБЗ-КВ – они развились у 7,7% (n=3) и 22,9% (n=8) пациентов в группах ОКС и КБЗ-КВ соответственно (p=0,008; хи-квадрат Пирсона). Повышение уровня трансаминаз (до 4,5 норм) регистрировалось только на терапии КБЗ-КВ – всего у 14,3% (n=5) участников. Гипонатриемия регистрировалась в 2 раза реже в группе ОКС (7,7%; n=3) по сравнению с группой КБЗ-КВ (14,3%; n=5), однако эта разница не была статистически значимой (p=0,362; критерий хи-квадрат Пирсона) (рисунок 17).

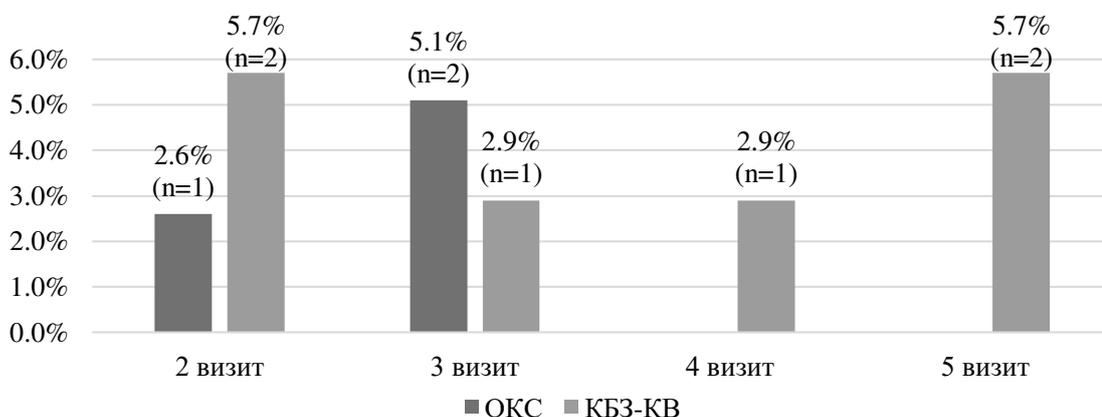


Рисунок 17 – Частота регистрации гипонатриемии в группах ОКС и КБЗ-КВ. Гипонатриемия практически вдвое чаще наблюдалась у пациентов в группе КБЗ-КВ, чем в группе ОКС.

Характер и частота биохимических нарушений у пациентов в группах ОКС и КБЗ-КВ на визитах 1-5 представлены в таблице 14.

Таблица 14. Характер и частота биохимических нарушений на визитах 1-5.

Препарат	Наличие нарушений	2 визит, % (n)	3 визит, % (n)	4 визит, % (n)	5 визит, % (n)	Всего, % (n)	p*
ОКС	Биохимические отклонения	2,6% (1)	5,1% (2)	0	0	7,7% (3)	0,300
КБЗ-КВ	Биохимичес	11,4% (4)	2,9% (1)	5,7% (2)	8,6% (3)	22,9%	0,511

	кие отклонения					(8)	
p**		0,129	0,621	0,130	0,062	0,068	
ОКС	Гипонатриемия	2,6% (1)	5,1% (2)	0	0	7,7% (3)	0,300
КБЗ-КВ	Гипонатриемия	5,7% (2)	2,9% (1)	2,9% (1)	5,7% (2)***	14,3% (5)	0,861
p**		0,493	0,621	0,288	0,130	0,362	
ОКС	Повышение АЛТ, АСТ	0	0	0	0	0	-
КБЗ-КВ	Повышение АЛТ, АСТ	11,4% (4)	0	2,9% (1)	2,9% (1)****	14,3% (5)	0,015****
p**		0,030****	-	0,288	0,288		

*Использован критерий Кохрена

**Критерий хи-квадрат Пирсона

*** Уровень значимости $p < 0,05$

**** Повторное нарушение у одного пациента

Частота возникновения лабораторных отклонений не зависела от длительности лечения ($p=0,392$ в группе ОКС; $p=0,511$ в группе КБЗ-КВ; критерий Кохрена).

У пациентов с гипонатриемией общий балл по SIDAED выше, чем у пациентов с нормальным уровнем натрия, что продемонстрировано на рисунке 18 (для группы ОКС) и 19 (для группы КБЗ-КВ).

Частота возникновения непереносимых НЯ не зависела от назначенных доз ОКС и КБЗ-КВ ($p=0,530$ для ОКС, $p=0,198$ для КБЗ-КВ; критерий хи-квадрат Пирсона). Разницы в непереносимости препаратов между пациентами различных возрастных групп не наблюдалось ($p=0,123$ для ОКС, $p=0,167$ для КБЗ-КВ; критерий хи-квадрат Пирсона).

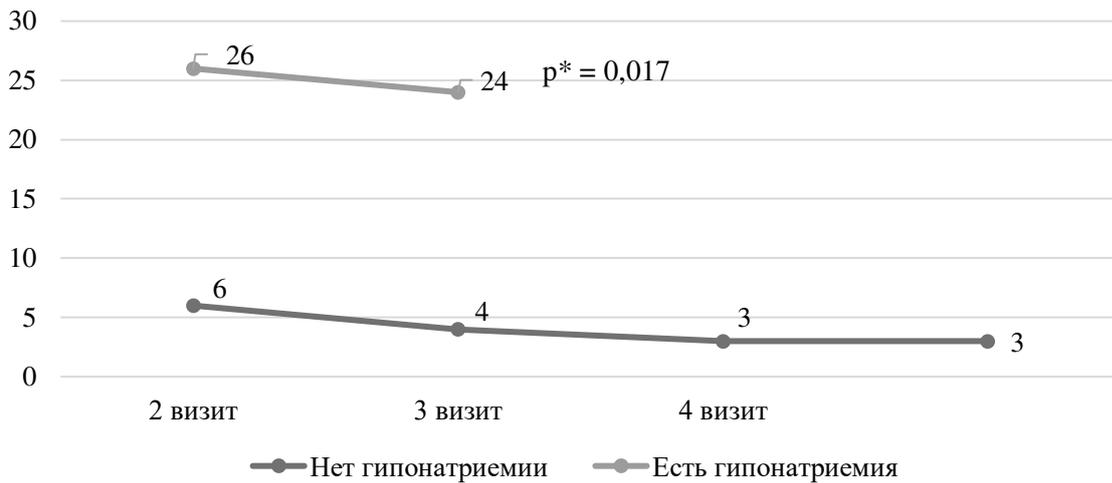


Рисунок 18 – Суммарный балл по шкале SIDAED в зависимости от наличия гипонатриемии на визитах 2-5 в группе ОКС (p^* отмечены статистически значимые различия, установленные с помощью критерия Манна-Уитни; данные представлены в качестве медианы и 25-го и 75-го перцентилей или в качестве абсолютного значения при $n=1$). Так же, как и при развитии непереносимых НЯ, при гипонатриемии определялась значимая разница в общей оценке шкалы между пациентами с гипонатриемии и без таковой. На 3 визите данные различия были статистически значимыми ($p=0,017$).

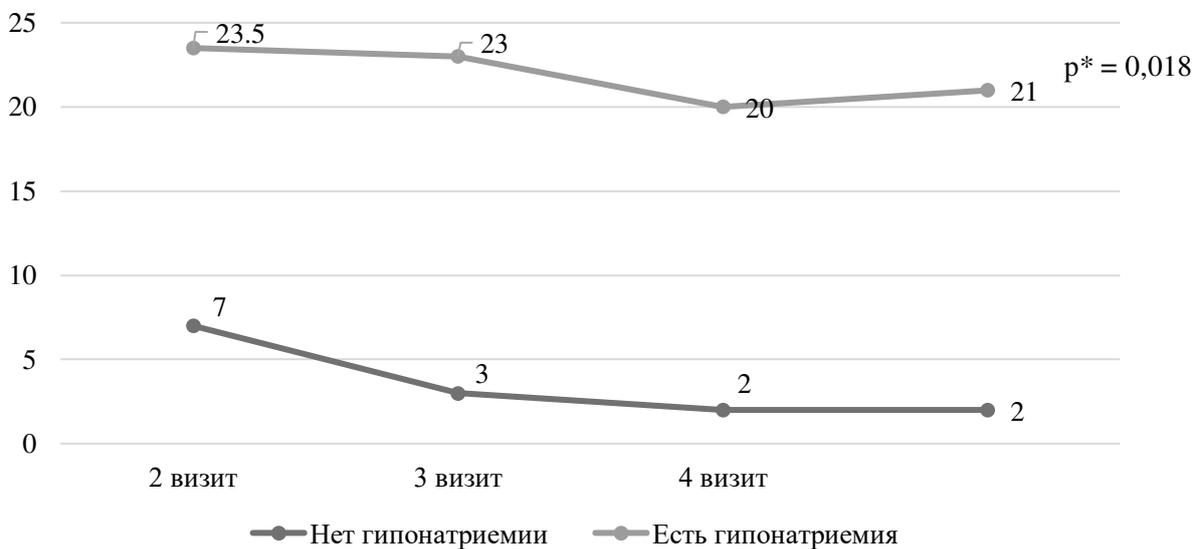


Рисунок 19 – Суммарный балл по шкале SIDAED в зависимости от наличия гипонатриемии на визитах 2-5 в группе КБЗ-КВ (p^* отмечены статистически значимые различия, установленные с помощью критерия Манна-Уитни; данные представлены в качестве медианы и 25-го и 75-го перцентилей или в качестве абсолютного значения при $n=1$). При гипонатриемии пациенты набирали более высокие баллы по шкале – от 20 и выше, а на пятом визите эта разница была статистически достоверной ($p=0,018$).

Таким образом, гипонатриемия регистрировалась в два раза чаще у в группе КБЗ-КВ, чем в группе ОКС, а отклонения показателей печеночной функции возникали исключительно на фоне приема КБЗ-КВ. У пациентов с гипонатриемией оценка выраженности субъективных нарушений по шкале SIDAED составляла от 20-26.

3.5. Результаты видео-ЭЭГ мониторинга

На исходном визите всем пациентам проводился ВЭЭГМ длительностью от 4 до 12 часов, при котором регистрировались фоновая биоэлектрическая активность мозга, иктальная и интериктальная ЭА, субклинические ЭЭГ паттерны приступов, рассчитывался ИЭА.

До начала лечения региональное замедление у пациентов с удержанием на инициальной монотерапии 6 месяцев в группе ОКС (n=28) регистрировалось у 71,4% (n=20) пациентов, в группе КБЗ-КВ (n=23) – у 47,8% (n=11) пациентов. К концу исследования частота регистрации регионального замедления снизилась до 46,4% (n=13) у пациентов, получавших ОКС, и до 30,4% (n=7) у пациентов, принимавших КБЗ-КВ.

ЭА до назначения терапии регистрировалась у всех участников исследования. На фоне монотерапии ОКС частота ее регистрации у всех пациентов достоверно снижалась от первого к пятому визиту ($p < 0,001$; критерий Кохрена). В группе КБЗ-КВ за 6 месяцев лечения также отмечено значимое снижение частоты регистрации ЭА с незначительным преходящим повышением на третьем визите ($p < 0,001$; критерий Кохрена). Клинически у пациентов в обеих группах наблюдалась положительная динамика в отношении приступов (их частота сократилась в половину или больше). Частота регистрации ЭА на визитах 1-5 в группе ОКС и КБЗ-КВ представлена на рисунке 20.

Достоверных различий по частоте и динамике ЭА в группах ОКС и КБЗ-КВ не отмечено ($p > 0,05$; критерий хи-квадрат Пирсона).

Частота регистрации ЭА не зависела от исходной частоты или кратности приступов, этиологии заболевания ($p > 0,05$; хи-квадрат Пирсона), возраста,

исходной тяжести приступов или принимаемой дозы препарата ($p > 0,05$; критерий Манна-Уитни).

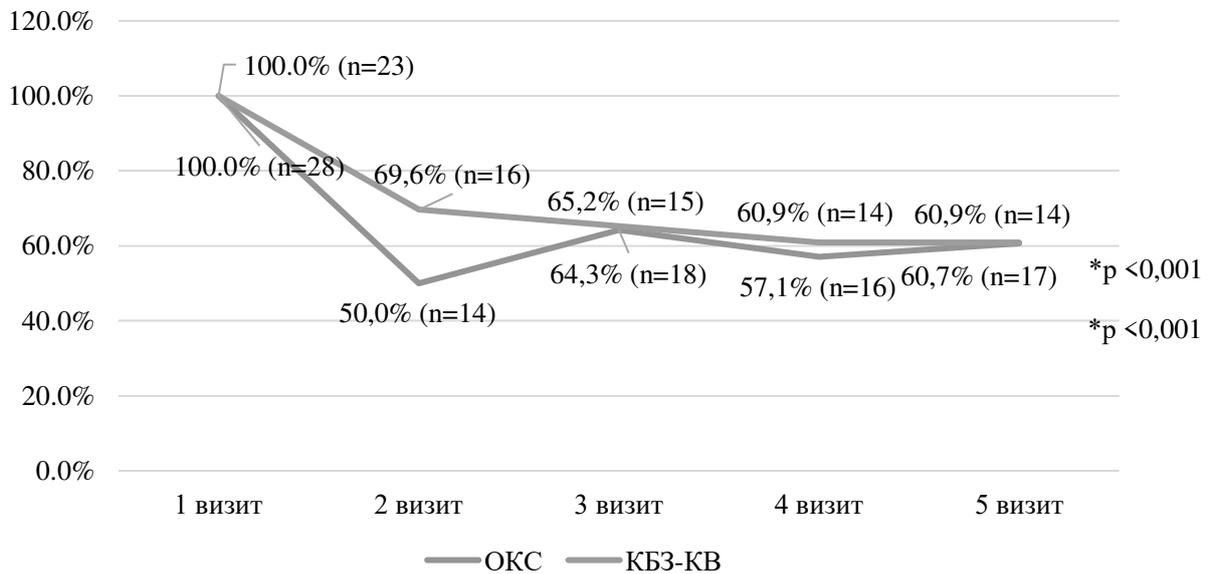


Рисунок 20 – Частота регистрации региональной ЭА у пациентов с в группе ОКС и КБЗ-КВ удержанием на терапии за 6 месяцев наблюдения. ЭА до начала лечения регистрировалась абсолютно у всех участников. К концу основного периода наблюдения 6 месяцев ЭА регистрировалась у 60,9% пациентов в группе ОКС и 60,7% в группе КБЗ-КВ, несмотря на отсутствие эпилептических приступов практически у всех участников (96,4%; $n=27$) в группе ОКС и у всех 23 пациентов с удержанием на монотерапии КБЗ-КВ 6 месяцев. Звездочкой * указан уровень значимости $p < 0,001$ (критерий Кохрена)

Была изучена зависимость стороны регистрации ЭА от латерализации структурных изменений на МРТ.

В группе ОКС распределение структурных изменений по стороне поражения было следующим: справа у пациентов чаще наблюдались склероз гиппокампа ($n=1$), глиозные изменения ($n=2$) и кавернома ($n=1$), слева – глиозные изменения ($n=7$) и гетеротопия серого вещества ($n=1$). Двусторонние глиозные изменения регистрировались у 6 пациентов (100%).

У всех пациентов в группе ОКС с правосторонними структурными изменениями ЭА также регистрировалась справа ($n=4$). При изменениях на МРТ головного мозга слева ЭА наблюдалась слева у 7 (87,5%) участников, с двух сторон

– у одного (12,5%) участника. При двусторонних поражениях головного мозга двусторонняя региональная ЭА регистрировалась в половине случаев (50%; n=3), правосторонняя – у двух пациентов (33,3%), левосторонняя – у одного пациента (16,7%). Зависимость стороны регистрации ЭА на ЭЭГ от структурных изменений на МРТ и их характера в группе ОКС представлена в таблице 15.

Таблица 15. Зависимость стороны регистрации ЭА на ЭЭГ от структурных изменений на МРТ и их характера в группе ОКС

Сторона МРТ-изменений	Этиология	Сторона регистрации ЭА			
		Справа, n (%)	Слева, n (%)	Справа и слева, n (%)	Всего, n (%)
Отсутствуют		8 (38,1%)	10 (47,6%)	3 (14,3%)	21 (100%)
Справа	Глиозные изменения	2 (100%)	-	-	2 (100%)
	Склероз гиппокампа	1 (100%)	-	-	1 (100%)
	Кавернома	1 (100%)	-	-	1 (100%)
Слева	Глиозные изменения	-	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (100%)
	Гетеротопия серого вещества	-	1 (100%)	-	1 (100%)
Справа и слева	Глиозные изменения	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (50%)	6 (100%)
Всего		14 (35,9%)	18 (46,2%)	7 (17,9%)	39 (100%)

У пациентов в группе КБЗ-КВ справа были выявлены гетеротопия серого вещества (33,3%; n=2), ФКД (16,7%; n=1), склероз гиппокампа (16,7%; n=1), глиозные изменения (16,7%; n=1), кавернома (16,7%; n=1), слева – склероз гиппокампа (50%; n=3), глиозные изменения (33,3%; n=2) и ФКД (16,7%; n=1). При правосторонних поражениях головного мозга ЭА регистрировалась справа в 83,3%

(n=5) случаев и слева – в 16,7% (n=1) случаев, а при левосторонних поражениях она была выявлена у 83,3% (n=5) участников слева и у 16,7% (n=1) – с обеих сторон. Зависимость стороны регистрации ЭА на ЭЭГ от структурных изменений на МРТ и их характера в группе КБЗ-КВ представлена в таблице 16.

Таблица 16. Зависимость стороны регистрации ЭА на ЭЭГ от структурных изменений на МРТ и их характера в группе КБЗ-КВ

Сторона МРТ-изменений	Этиология	Сторона регистрации ЭА			
		Справа, n (%)	Слева, n (%)	Справа и слева, n (%)	Всего, n (%)
Отсутствуют		5 (21,7%)	11 (47,8%)	7 (30,4%)	23 (100%)
Справа	ФКД	1 (100%)	-	-	1 (100%)
	Гетеротопия серого вещества	2 (100%)	-	-	2 (100%)
	Склероз гиппокампа	1 (100%)	-	-	1 (100%)
	Глиозные изменения	1 (100%)	-	-	1 (100%)
	Кавернома	-	-	1 (100%)	1 (100%)
Слева	ФКД	-	1 (100%)	-	1 (100%)
	Склероз гиппокампа	-	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100%)
	Глиозные изменения	-	2 (100%)	-	2 (100%)
Справа и слева		-	-	-	-
Всего		10 (28,6%)	16 (45,7%)	9 (25,7%)	35 (100%)

Субклинические ЭЭГ паттерны приступов у пациентов с удержанием на инициальной монотерапии 6 месяцев регистрировались в обеих группах на первых

двух визитах и на 5 визите в группе ОКС. Частота их регистрации в ходе исследования достоверно значимо снижалась в обеих группах пациентов ($p < 0,001$) (таблица 17).

Таблица 17. Динамика частоты выявления субклинических ЭЭГ паттернов у пациентов с удержанием на инициальной терапии 6 месяцев на визитах 1-5.

Группа	Частота субклинических ЭЭГ паттернов, n (%)					
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит	p*
ОКС	15 (53,6%)	1 (3,6%)	0	0	1 (3,6%)	<0,001**
КБЗ-КВ	12 (52,2%)	1 (4,3%)	0	0	0	<0,001**

*Критерий Кохрена

** Уровень значимости $p < 0,05$

У пациентов с удержанием на инициальной терапии 6 месяцев клинические эпилептические приступы во время проведения ВЭЭГМ регистрировались лишь на первом визите – у 3 пациентов (10,7%) в группе ОКС (таблица 18) и у 6 пациентов (26,1%) в группе КБЗ-КВ (таблица 19).

Таким образом, на фоне лечения ОКС наблюдалась следующая динамика заболевания: клинические приступы между визитами наблюдались у всех пациентов на исходном визите и к пятому визиту регистрировались всего у одного пациента, клинические приступы в ВЭЭГМ перестали регистрироваться со второго визита, а субклинические паттерны приступов перестали регистрироваться с третьего визита, тогда как частота регистрации ЭА, которая выявлялась у всех пациентов до начала лечения, всё ещё отмечалась у 60,7% ($n=17$) участников на пятом визите. Динамика ЭА, субклинических паттернов приступов, клинических приступов в исследовании и между исследования в группе ОКС представлена в таблице 18.

Таблица 18. Динамика ЭА, субклинических и клинических паттернов приступов в исследовании и эпилептических приступов вне исследования у пациентов с удержанием ОКС 6 месяцев

	Частота регистрации ЭА/приступов в исследовании/между исследованиями/субклинических паттернов, n (%)					
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит	p*
Приступы между исследованиями	28 (100%)	0	0	0	1 (3,6%)	<0,001**
ЭА	28 (100%)	14 (50%)	18 (64,3%)	16 (57,1%)	17 (60,7%)	<0,001**
Приступы в исследовании	3 (10,7%)	0	0	0	0	0,017**
Субклинические паттерны приступов	15 (53,6%)	1 (3,6%)	0	0	1 (3,6%)	<0,001**

*Критерий Кохрена

** Уровень значимости $p < 0,05$

У пациентов с удержанием на монотерапии КБЗ-КВ 6 месяцев (n=23) клинические приступы между визитами и в ВЭЭГМ наблюдались на исходном визите и перестали регистрироваться со второго визита, субклинические паттерны регистрировались лишь на первых 2 визитах. ЭА регистрировалась у 60,9% (n=14) на пятом визите. Динамика ЭА, субклинических паттернов приступов, клинических приступов в исследовании и клинических приступов между исследованиями в группе КБЗ-КВ представлена в таблице 19.

Таблица 19. Динамика ЭА, субклинических и клинических паттернов приступов в исследовании и эпилептических приступов вне исследования у пациентов с удержанием КБЗ-КВ 6 месяцев

	Частота регистрации ЭА/приступов в исследовании/между исследованиями/субклинических паттернов, n (%)					
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит	p*
Приступы между исследованиями	23	0	0	0	0	<0,001**

исследованиями	(100%)					
ЭА	23 (100%)	16 (69,6%)	15 (65,2%)	14 (60,9%)	14 (60,9%)	<0,001**
Приступы в исследовании	6 (26,1%)	0	0	0	0	<0,001**
Субклинические паттерны приступов	12 (52,2%)	1 (4,3%)	0	0	0	<0,001**

*Критерий хи-квадрат Пирсона

** Уровень значимости $p < 0,001$

Таким образом, ЭА не отражала клинического улучшения пациентов и продолжала регистрироваться в значительной доле случаев после достижения контроля над приступами.

3.5.1. Индекс эпилептиформной активности

Динамика ИЭА анализировалась у пациентов с удержанием на инициальной монотерапии ОКС ($n=28$) или КБЗ-КВ ($n=23$). За 6 месяцев наблюдения от 1 к 5 визиту показатели усредненного, суммарного ИЭА, ИЭА во время сна, до и после сна достоверно значимо снижались у пациентов обеих групп, несмотря на преходящее повышение усредненного ИЭА в группе ОКС на третьем визите ($p < 0,001$; критерий Фридмана). ИЭА во время фрагментарных пробуждений за 6 месяцев исследования снижался статистически значимо только в группе ОКС ($p=0,017$; критерий Фридмана). В целом, достоверной разницы в значениях различных ИЭА между группами ОКС и КБЗ-КВ выявлено не было ($p > 0,05$; критерий Манна-Уитни) (таблица 20).

Наиболее яркая динамика наблюдалась по усредненному, суммарному и по ИЭА во время сна: за время наблюдения усредненный ИЭА снизился в 2,4 раза в группе ОКС и в 2,3 раза в группе КБЗ-КВ, суммарный – в 3,2 и 3,5 раз соответственно, ИЭА во время сна в 2,3 и в 2 раза в группе ОКС и КБЗ-КВ соответственно ($p < 0,001$; критерий Фридмана). Динамика усредненного, суммарного ИЭА и ИЭА во время сна в группе ОКС и КБЗ-КВ представлена на

рисунках 21-23 соответственно. Абсолютные значения ИЭА до сна, во время фрагментарных пробуждений и после сна близились к нулю, в связи с чем определение их динамики оказалось неинформативным.

Таблица 20. Динамика различных ИЭА на визитах 1-5 у пациентов с удержанием на инициальной монотерапии 6 месяцев в группе ОКС (n=28) и КБЗ-КВ (n=23)

Показатели ИЭА	Препарат	Значения ИЭА, Ме [Q1; Q3]					p*
		1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит	
ИЭА усредненный	ОКС	1,9 [0,9; 2,8]	0,6 [0;2,0]	1,1 [0;1,9]	0,9 [0;1,6]	0,8 [0;1,6]	<0,001**
	КБЗ-КВ	2,1 [1,1; 3,3]	1,4 [0; 1,9]	1,2 [0;1,7]	0,9 [0;1,3]	0,9 [0;1,3]	<0,001**
ИЭА суммарный	ОКС	3,8 [2,3; 7,1]	2,9 [0; 11,6]	1,9 [0;4,2]	1,5 [0;2,6]	1,2 [0;2,3]	<0,001**
	КБЗ-КВ	4,2 [2,3; 8,0]	1,9 [0; 3,0]	1,9 [0;2,6]	1,2 [0;2,0]	1,2 [0;2,0]	<0,001**
ИЭА до сна	ОКС	0 [0; 2,2]	1,5 [0;9,5]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	<0,001**
	КБЗ-КВ	0 [0; 2,1]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	<0,001**
ИЭА во время сна	ОКС	2,8 [1,8; 3,9]	0,9 [0;3,4]	1,4 [0;2,7]	1,5 [0;2,4]	1,2 [0;2,1]	<0,001**
	КБЗ-КВ	2,4 [1,5; 4,4]	1,9 [0;2,8]	1,9 [0;2,6]	1,2 [0;2,0]	1,2 [0;2,0]	<0,001**
ИЭА после сна	ОКС	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	<0,001**
	КБЗ-КВ	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	<0,001**
ИЭА во время фрагментарных пробуждений	ОКС	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0,017**
	КБЗ-КВ	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0,406

*Критерий Фридмана

** Уровень значимости $p < 0,05$

Уровни различных ИЭА при оценке с помощью критерия Краскелла-Уоллеса не зависели от структурных повреждений мозга, формы эпилепсии, частоты и кратности приступов ($p > 0,05$; критерий Краскелла-Уоллеса). Корреляционных связей, оцененных с помощью коэффициента корреляции Спирмена, между усредненным ИЭА или суммарным ИЭА на различных визитах и возрастом пациентов и исходной тяжестью приступов выявлено не было ($p > 0,05$; коэффициент Спирмена).

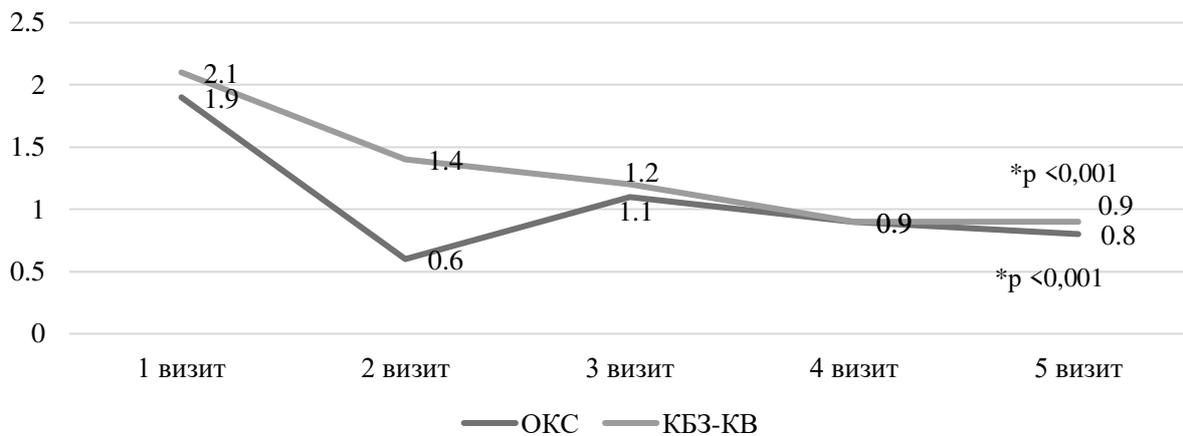


Рисунок 21 – Динамика усредненного ИЭА в группе ОКС и КБЗ-КВ за 6 месяцев. Значения усредненного ИЭА достоверно снижались от 1 к 5 визиту ($p < 0,001$; критерий Фридмана): в группе ОКС в 2,4 раза, в группе КБЗ-КВ – в 2,3 раза.

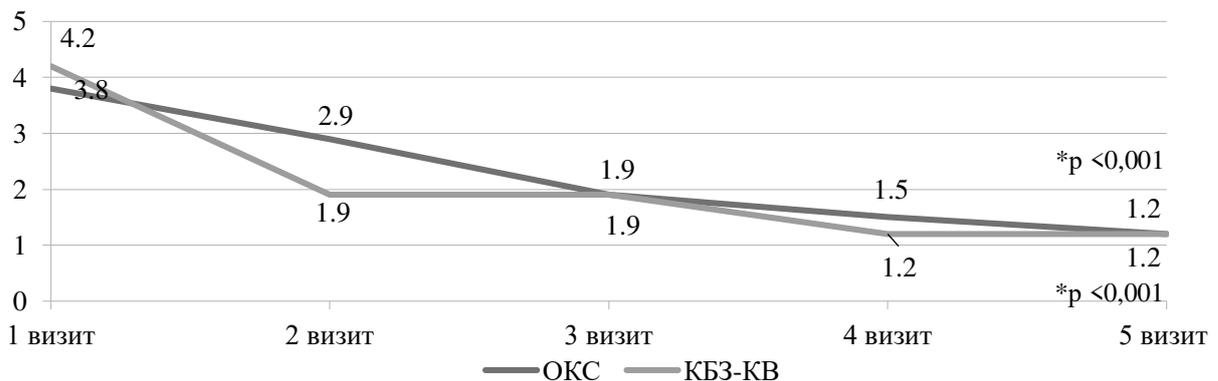


Рисунок 22 – Динамика суммарного ИЭА в группе ОКС и КБЗ-КВ за 6 месяцев. Наиболее выраженная динамика на фоне терапии была отмечена по суммарному ИЭА (преимущественно за счет ИЭА во время сна): он снизился более, чем в три раза (в 3,2 раза в группе ОКС и в 3,5 раз в группе КБЗ-КВ). Снижение ИЭА было статистически значимым ($p < 0,001$; критерий Фридмана).

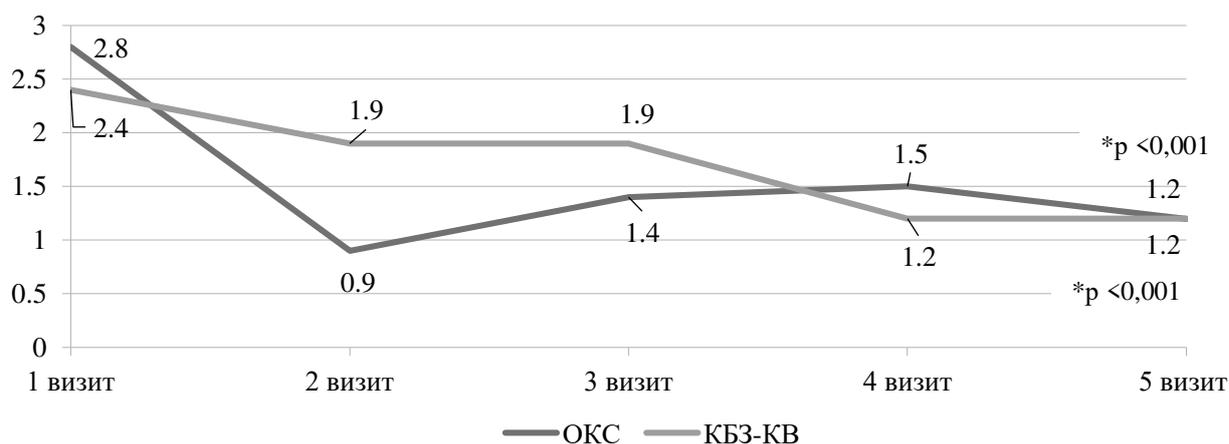


Рисунок 23 – Динамика ИЭА во сне в группе ОКС и КБЗ-КВ за 6 месяцев. ИЭА во время сна достоверно снижался в обеих группах ($p < 0,001$; критерий Фридмана): в 2,3 раза в группе ОКС и в 2 раза в группе КБЗ-КВ.

Таким образом, у пациентов с удержанием на инициальной монотерапии ОКС и КБЗ-КВ в течение 6 месяцев наблюдалось достоверное снижение ИЭА ($p < 0,001$), наиболее информативными из которых оказались суммарный, усредненный и ИЭА во время сна.

3.6. Качество жизни

Достоверное повышение КЖ к пятому визиту было зарегистрировано по увеличению общего балла и баллам всех подшкал QOLIE-31 у пациентов в обеих группах ($p < 0,001$; критерий Фридмана). Итоговая оценка КЖ возросла в группе ОКС на 8,8 баллов, а в группе КБЗ-КВ – на 9,7 баллов. Значения показателей QOLIE-31 в группе ОКС и КБЗ-КВ приведены в таблице 21.

Таблица 21. Динамика показателей КЖ у пациентов на визите 1 – визите 5 в группах ОКС и КБЗ-КВ

Категория шкалы и группа	1 визит (Me [Q1;Q3])	2 визит (Me [Q1;Q3])	3 визит (Me [Q1;Q3])	4 визит (Me [Q1;Q3])	5 визит (Me [Q1;Q3])	p*
Общий балл ОКС	62,2 [54,8;74]	62,2 [55,2;70,2]	66 [59,1;73,8]	69,8 [65,1;77,1]	71 [66,9;79,8]	<0,001 **

Общий балл КБЗ-КВ	65,4 [60,7;74]	67,4 [59,1;73,4]	69,3 [63,8;76]	73 [67,9;80,5]	75,1 [68,3;79,6]	<0,001 **
Беспокойство о приступах ОКС	44 [38,2;58,7]	44 [37,3;58,7]	48 [37,3;63,7]	52 [41,3;68,7]	52 [41,3;66]	<0,001 **
Беспокойство о приступах КБЗ-КВ	48,6 [43;65;7]	52 [40,2;61,2]	52 [43;58,7]	53 [46;65;7]	53 [44;71,7]	<0,001 **
Общее качество жизни ОКС	40 [32,5;55]	40 [32,5;52,5]	50 [32,5;55]	50 [37,5;72,5]	50 [37,5;72,5]	<0,001 **
Общее качество жизни КБЗ-КВ	50 [37,5;55]	50 [37,5;55]	55 [40;55]	55 [45;72,5]	55 [45;72,5]	<0,001 **
Эмоциональная сфера ОКС	48 [38;64]	52 [43;68]	56 [46;72]	60 [52;74]	60 [52;74]	<0,001 **
Эмоциональная сфера КБЗ-КВ	56 [48;70]	60 [48;72]	60 [52;74]	68 [54;76]	68 [54;76]	<0,001 **
Энергичность/ усталость ОКС	65 [50;70]	60 [50;70]	65 [55;75]	70 [55;75]	70 [60;80]	<0,001 **
Энергичность/ усталость КБЗ- КВ	72,5 [55;80]	70 [60;75]	70 [65;80]	75 [65;85]	75 [70;85]	<0,001 **
Когнитивные функции ОКС	79,4 [69,3;81,9]	76,1 [65,5;79,9]	79,4 [72,8;87]	83,6 [77;87]	83,6 [80,3;87]	<0,001 **
Когнитивные функции КБЗ- КВ	77 [72,1;80,3]	77 [69,3;82]	79,4 [74,5;83,6]	83,6 [78,2;87]	83,6 [77;87]	<0,001 **
Побочные эффекты ОКС	77,7 [66,6;83,3]	77,7 [69,4;80,6]	77,7 [77,7;88,9]	80,6 [77,7;88,9]	88,9 [77,7;88,9]	<0,001 **
Побочные эффекты КБЗ- КВ	77,7 [77,7;77,7]	77,7 [66,6;80,6]	77,7 [77,7;88,9]	80,6 [77,7;88,9]	88,9 [80,6;88,9]	<0,001 **

Социальная сфера ОКС	68 [60;82]	72 [64;80]	76 [70;84]	84 [73;88]	84 [77;88]	<0,001 **
Социальная сфера КБЗ-КВ	76 [64;88]	80 [68;84]	84 [76;88]	88 [72;92]	88 [78;92]	<0,001 **

* Использован критерий Фридмана

** Уровень значимости $p < 0,01$

В группе ОКС до назначения лечения общая оценка КЖ составила 62 [53,1;78,9] балла у мужчин и 62,2 [55,5;69,7] балла у женщин. У женщин по сравнению с мужчинами как в начале исследования, так и к концу периода наблюдения, наблюдались более низкие показатели по подшкале *эмоциональная сфера*, но более высокие показатели *общего качества жизни*. К пятому визиту разница между участниками мужского и женского пола также стала отмечаться по подшкалам *беспокойство о приступах*, *энергичность/усталость*, *побочные эффекты лекарств* – мужчины более высоко оценивали свое состояние по этим показателям. Статистически достоверной разницы по уровню КЖ в зависимости от пола выявлено не было. Значения QOLIE-31 до начала лечения у мужчин и женщин в группах ОКС до и после 6 месяцев лечения представлены в таблице 22.

Таблица 22. Показатели качества жизни до начала лечения у мужчин и женщин в группе ОКС до и после 6 месяцев лечения

Общий балл и подшкалы QOLIE-31	1 визит		5 визит	
	Муж (Me [Q1;Q3])	Жен (Me [Q1;Q3])	Муж (Me [Q1;Q3])	Жен (Me [Q1;Q3])
Общий балл	62 [53,1;78,9]	62,2 [55,5;69,7]	71,1 [68;83,5]	71,1 [66,5;76,9]
Беспокойство о приступах	46,3 [35,7;63,2]	44 [40,2;58,7]	52,5 [41,3;70]	48 [42,2;64,3]
Общее качество жизни	40 [32,5;55]	50 [32,5;55]	50 [37,5;72,5]	55 [37,5;72,5]
Эмоциональная сфера	56	48	68	58

	[40;72]	[38;54]	[54;78]	[52;68]
Энергичность/усталость	65 [47,5;77,5]	65 [50;70]	72,5 [57,5;80]	70 [62,5;75]
Когнитивные функции	78,2 [62,2;85,3]	79,4 [72,1;80,3]	85,3 [78,2;93,5]	83,6 [82;87]
Побочные эффекты	77,7 [77,7;83,3]	77,7 [66,6;83,3]	88,9 [79,1;88,9]	77,7 [77,7;88,9]
Социальная сфера	70 [60;84]	68 [60;76]	84 [82;92]	84 [74;88]

В группе КБЗ-КВ общий балл по шкале QOLIE-31 и оценки по подшкалам *эмоциональная* и *социальная сфера* на 1 и 5 визите у мужчин были выше, чем у женщин. Через 6 месяцев терапии в группе КБЗ-КВ общая оценка качества жизни выросла на 10,1 баллов у мужчин и на 10,9 баллов у женщин. На 5 визите более высокие баллы у мужчин были получены не только по итоговому баллу и подшкалам *эмоциональная* и *социальная сфера*, но и по показателю *беспокойство о приступах*. Разница в значениях КЖ между пациентами мужского и женского пола не была статистически значимой ($p > 0,005$). Общий балл по QOLIE-31 и баллы по подшкалам в группе КБЗ-КВ на исходном и на 5 визите у мужчин и у женщин приведены в таблице 23.

Таблица 23. Качество жизни у мужчин и женщин в группе КБЗ-КВ через 6 месяцев от начала терапии

Общий балл и подшкалы QOLIE-31	1 визит		5 визит	
	Муж (Me [Q1;Q3])	Жен (Me [Q1;Q3])	Муж (Me [Q1;Q3])	Жен (Me [Q1;Q3])
Общий балл	66 [62,4;74,4]	62,6 [60;73,6]	76,1 [68,3;80,9]	73,5 [65;78,7]
Беспокойство о приступах	48,6 [44;67,7]	48 [37,3;53]	58,6 [48;71,7]	48 [37,3;63,7]
Общее качество жизни	50	50	55	55

	[37,5;55]	[40;55]	[40;72,5]	[50;72,5]
Эмоциональная сфера	62 [48;68]	52 [44;76]	68 [56;76]	56 [52;80]
Энергичность/усталость	72,5 [60;80]	75 [50;75]	77,5 [70;85]	75 [70;80]
Когнитивные функции	78,2 [71,4;83,6]	77 [72,8;79,4]	83,6 [77;87]	80,3 [77;83,6]
Побочные эффекты	77,7 [77,7;88,9]	77,7 [66,6;77,7]	88,9 [80,6;88,9]	88,9 [80,6;88,9]
Социальная сфера	78 [68;88]	72 [64;84]	88 [80;94]	84 [72;92]

Значимой разницы в общей оценке КЖ между пациентами в зависимости от возраста в обеих группах не отмечено.

У пациентов с удержанием на инициальной монотерапии 6 месяцев согласно результатам QOLIE-31 в группе ОКС было зарегистрировано достоверное улучшение всех показателей КЖ ($p < 0,001$; критерий Фридмана). Значения этих показателей приведены в таблице 24.

Таблица 24. Динамика показателей КЖ у пациентов с удержанием на монотерапии ОКС 6 месяцев на визитах 1-5

Общий балл и подшкалы QOLIE-31	1 визит (Me [Q1;Q3])	2 визит (Me [Q1;Q3])	3 визит (Me [Q1;Q3])	4 визит (Me [Q1;Q3])	5 визит (Me [Q1;Q3])	p
Общий балл	60,3 [52,5;74,3]	62,4 [55,1;74,2]	65,7 [59,1;76,3]	69,5 [66,4;81,6]	69,1 [66,9;79,8]	<0,001*
Беспокойство о приступах	46 [39;58,7]	46 [37,3;57,3]	48,3 [39,6;62,4]	52,5 [43;68,6]	52 [41,7;67,4]	<0,001*
Общее качество жизни	40 [32,5;53,8]	40 [32,5;50]	45 [32,5;55]	50 [37,5;68,1]	50 [37,5;68,1]	<0,001*
Эмоциональная сфера	48 [37;67]	54 [44;71]	58 [48;72]	62 [52;76]	62 [52,5;76]	<0,001*

Энергичность/ усталость	60 [45;70]	57,5 [46,3;70]	65 [46,3;70]	65 [55;75]	67,5 [55;75]	<0,001*
Когнитивные функции	77 [62,3;82,8]	77 [64,7;82,8]	79,3 [72,8;87]	83,6 [77;87]	83,6 [77,2;87]	<0,001*
Побочные эффекты	77,7 [69,4;88,9]	79,1 [77,7;86,8]	80,6 [77,7;88,9]	88,9 [78,4;88,9]	88,9 [77,7;88,9]	<0,001*
Социальная сфера	68 [60;83]	74 [69;83]	80 [73;84]	84 [80;88]	84 [80;91]	<0,001*

* Уровень значимости $p < 0,01$ (использован критерий Фридмана)

Как и в группе ОКС, при эффективности и удовлетворительной переносимости КБЗ-КВ у пациентов за 6 месяцев лечения наблюдалось достоверное повышение всех показателей КЖ по QOLIE-31 ($p < 0,01$; критерий Фридмана). Значения этих показателей приведены в таблице 25.

Таблица 25. Динамика показателей КЖ у пациентов с удержанием на монотерапии КБЗ-КВ 6 месяцев на визитах 1-5

Общий балл и подшкалы QOLIE-31	1 визит (Me [Q1;Q3])	2 визит (Me [Q1;Q3])	3 визит (Me [Q1;Q3])	4 визит (Me [Q1;Q3])	5 визит (Me [Q1;Q3])	p*
Общий балл	64,7 [60,1;75,3]	67,4 [60,6;73,5]	73,4 [64,6;77,2]	74,9 [69,4;80,8]	75,6 [68,4;79,8]	<0,001*
Беспокойство о приступах	48 [39;67,6]	52 [37,3;63,7]	52 [39;67,7]	53 [43;71,7]	53 [43;71,7]	<0,001*
Общее качество жизни	50 [37,5;55]	50 [37,5;55]	55 [40;55]	55 [50;72,5]	55 [50;72,5]	<0,001*
Эмоциональная сфера	56 [44;72]	56 [44;76]	60 [48;76]	64 [52;76]	64 [52;76]	<0,001*
Энергичность/ усталость	70 [55;80]	70 [60;75]	70 [65;80]	75 [65;85]	75 [70;85]	<0,001*
Когнитивные функции	77 [72,8;80,3]	79,4 [67,2;83,6]	79,4 [76,1;87]	87 [79,4;87]	83,6 [77;87]	<0,001*

Побочные эффекты	77,7 [77,7;77,7]	80,6 [77,7;80,6]	80,6 [77,7;88,9]	88,9 [77,7;88,9]	88,9 [88,9;88,9]	<0,001*
Социальная сфера	72 [64;88]	80 [72;84]	84 [80;88]	88 [76;92]	88 [80;92]	<0,001*

* Уровень значимости $p < 0,01$ (использован критерий Фридмана)

В группе ОКС на 1 визите была отмечена отрицательная корреляционная связь сильной и средней степени между исходной частотой и тяжестью приступов и исходными значениями общего балла и значениями *всех подшкал, кроме подшкалы побочные эффекты* (чем больше была частота приступов, тем меньше были значения показателей КЖ). Степени связей и уровни значимости приведены в таблице 26.

На втором визите (через 2 месяца лечения) при высокой частоте приступов снижались значения КЖ по подшкалам социальная сфера и побочные эффекты, а при высокой тяжести приступов – также и по показателю социальной сферы, что подтверждается наличием отрицательных корреляционных связей между частотой приступов и баллами подшкал *побочные эффекты и социальная сфера*, между тяжестью приступов и баллами по подшкалам *эмоциональная сфера, побочные эффекты и социальная сфера* (таблица 27).

Таблица 26. Корреляция КЖ на 1 визите с исходной частотой и тяжестью приступов в группе ОКС

Общий балл и подшкалы QOLIE-31	Частота приступов		Тяжесть приступов по шкале NHS3	
	Теснота связи r_{xy}	Уровень значимости p^*	Теснота связи r_{xy}	Уровень значимости p^*
Общий балл	-0,758 [#]	<0,01**	-0,528 ^{##}	0,001**
Беспокойство о приступах	-0,541 ^{##}	<0,01**	-0,364 ^{##}	0,023**
Общее качество жизни	-0,554 ^{##}	<0,01**	-0,438 ^{##}	0,005**

Эмоциональная сфера	-0,701 [#]	<0,01**	-0,543 ^{##}	<0,01**
Энергичность/ усталость	-0,728 [#]	<0,01**	-0,314	0,052
Когнитивные функции	-0,716 [#]	<0,01**	-0,451 ^{##}	0,004**
Побочные эффекты	0,103 ^{###}	0,532	-0,316 ^{##}	0,050**
Социальная сфера	-0,737 [#]	<0,01**	-0,306	0,058

* Уровень значимости <0,05 (использован метод Спирмена)

Корреляционная связь сильная

Корреляционная связь средней силы

Корреляционная связь слабая

На третьем визите высокая частота и тяжесть приступов также вели к снижению ряда показателей КЖ – была отмечена отрицательная корреляционная связь частоты приступов и *общего балла КЖ, общего качества жизни, когнитивных функций и побочных эффектов*; отрицательная корреляционная связь между тяжестью приступов и *общим баллом КЖ, показателями беспокойство о приступах, общее качество жизни, когнитивные функции, эмоциональная и социальная сфера* (таблица 28).

Таблица 27. Корреляция КЖ с частотой и тяжестью приступов в группе ОКС на 2 визите

Субшкалы QOLIE-31	Частота приступов		Тяжесть приступов по шкале NHS3	
	Теснота связи r_{xy}	Уровень значимости p^*	Теснота связи r_{xy}	Уровень значимости p^*
Эмоциональная сфера			-0,324 ^{##}	0,044**
Побочные эффекты	-0,403 ^{##}	0,011**	-0,471 ^{##}	0,002**
Социальная сфера	-0,462 ^{##}	0,003**	-0,515 ^{##}	0,001**

* Уровень значимости <0,05 (использован метод Спирмена)

Корреляционная связь средней силы

Таблица 28. Корреляция КЖ с частотой и тяжестью приступов в группе ОКС на 3 визите

Субшкалы QOLIE-31	Частота приступов		Тяжесть приступов по шкале NHS3	
	Теснота связи r_{xy}	Уровень значимости p^*	Теснота связи r_{xy}	Уровень значимости p^*
Общий балл	-0,320 ^{##}	0,047**	-0,324 ^{##}	0,044**
Беспокойство о приступах			-0,358 ^{##}	0,025**
Общее качество жизни	-0,347 ^{##}	0,030**	-0,515 ^{##}	0,001**
Когнитивные функции	-0,348 ^{##}	0,030**	-0,376 ^{##}	0,018**
Побочные эффекты	-0,361 ^{##}	0,024**		
Эмоциональная сфера			-0,379 ^{##}	0,017**
Социальная сфера			-0,381 ^{##}	0,017**

* Уровень значимости $<0,05$ (использован метод Спирмена)

Корреляционная связь средней силы

На визитах 4 и 5 в группе ОКС статистически значимых корреляций между клиническими характеристиками приступов и уровнем КЖ по различным подшкалам выявлено не было.

В группе КБЗ-КВ отрицательные корреляционные связи между показателями КЖ и характеристиками приступов отмечались на 1 и 4 визите. Так же, как и в группе ОКС, в группе КБЗ-КВ на первом визите отмечалась отрицательная корреляционная связь между частотой приступов и *всеми показателями QOLIE-31, кроме подшкалы побочные эффекты*. Кроме того, на общее качество жизни влияла тяжесть приступов – наблюдалась статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между тяжестью приступов и *общим качеством жизни* (таблица 29).

На четвертом визите в группе КБЗ-КВ высокая частота и выраженная тяжесть приступов приводили к снижению уровня КЖ по показателю *социальная сфера*, о чем свидетельствуют статистически значимые отрицательные корреляционные связи между частотой и тяжестью приступов и подшкалой *социальная сфера* (таблица 30).

Таблица 29. Корреляция КЖ на 1 визите с исходной частотой и тяжестью приступов в группе КБЗ-КВ

Субшкалы QOLIE-31	Частота приступов		Тяжесть приступов по шкале NHS3	
	Теснота связи r_{xy}	Уровень значимости p^*	Теснота связи r_{xy}	Уровень значимости p^*
Общий балл	-0,818 [#]	<0,001**	-0,231	0,181
Беспокойство о приступах	-0,603 ^{##}	<0,001**	-0,100	0,566
Общее качество жизни	-0,399 ^{##}	0,018**	-0,455 ^{##}	0,006**
Эмоциональная сфера	-0,725 ^{##}	<0,001**	-0,097	0,578
Энергичность/усталость	-0,739 [#]	<0,001**	-0,063	0,718
Когнитивные функции	-0,379 ^{##}	0,025**	-0,249	0,149
Побочные эффекты	0,146	0,403	-0,247	0,153
Социальная сфера	-0,742 [#]	<0,001**	-0,034	0,847

* Уровень значимости <0,05 (использован метод Спирмена)

Корреляционная связь сильная

Корреляционная связь средней силы

Корреляционная связь слабая

Таблица 30. Корреляция КЖ с частотой и тяжестью приступов в группе КБЗ-КВ на 4 визите

Субшкалы QOLIE-31	Частота приступов		Тяжесть приступов по шкале NHS3	
	Теснота связи r_{xy}	Уровень значимости p^*	Теснота связи r_{xy}	Уровень значимости p^*
Социальная сфера	-0,335 ^{##}	0,049 ^{**}	-0,335 ^{##}	0,049 ^{**}

* Уровень значимости $<0,05$ (использован метод Спирмена)

^{##} Корреляционная связь средней силы

Таким образом, наблюдались небольшие различия КЖ у мужчин и женщин по отдельным субкатегориям QOLIE-31, однако КЖ значимо и достоверно ($p < 0,001$) повышалось у всех участников исследования с удержанием на монотерапии инициальными ПЭП. Исходная частота и тяжесть приступов продемонстрировали негативное влияние на ряд показателей КЖ на 1 визите.

3.7. Катамнез 12 месяцев

Основной период наблюдения в настоящем исследовании составил 6 месяцев. Однако часть пациентов – 20 (51,3%) участников из группы ОКС и 19 (54,3%) пациентов из группы КБЗ-КВ – продолжили наблюдение в течение 12 месяцев. Клинические характеристики пациентов, наблюдавшихся в течение 12 месяцев представлены в таблице 31.

ОКС в средней дозе 1200 мг/сут получали 12 (60%) пациентов, в дозе ниже средней – 5 пациентов (25%), дозе выше средней – 3 участника (15%). В ходе исследования в группе ОКС один (5%) пациент был переведен на альтернативную монотерапию по причине развития НЯ, а именно – симптомной гипонатриемии до 133 ммоль/л, с повышением суммарного балла по шкале SIDAED до 24 (12 баллов в домене когнитивных и 12 баллов в домене физических функций). Ещё один пациент (5%) ввиду недостаточной эффективности ОКС был переведен на дуотерапию ОКС с ЛЕВ. Удержание на монотерапии ОКС 12 месяцев в данной выборке пациентов составило 90%.

Таблица 31. Исходная демографическая и клиническая характеристика участников исследования с наблюдением 12 месяцев в группах ОКС и КБЗ-КВ

Клинические характеристики	Группа	
	ОКС, n (%)	КБЗ-КВ, n (%)
Всего	20 (100%)	19 (100%)
Пол		
• муж	10 (50,0%)	12 (63,2%)
• жен	10 (50,0%)	7 (36,8%)
Возраст (Me [Q1;Q3]), лет	41,5 [26;59,5]	52 [37;61,5]
Форма эпилепсии		
• височная	11 (55,0%)	7 (36,8%)
• лобная	7 (35,0%)	6 (31,6%)
• теменная	1 (5,0%)	3 (15,8%)
• затылочная	1 (5,0%)	3 (15,8%)
Этиологическая структура		
• Глиозные изменения	8 (40,0%)	2 (10,5%)
• ФКД	0	2 (10,5%)
• Кавернома	0	1 (5,3%)
• Склероз гиппокампа	1 (5,0%)	2 (10,5%)
• Гетеротопия серого вещества	0	0
• Отсутствие изменений	11 (55,0%)	12 (63,2%)
Частота приступов		
• Очень частые (>4 приступов/мес)	5 (25,0%)	5 (26,3%)
• Частые (1-4 приступа/мес)	11 (55,0%)	9 (47,4%)
• Редкие (<1 приступа/мес)	4 (20,0%)	5 (26,3%)
Кратность приступов		
• Единичные	13 (65,0%)	15 (78,9%)

• Повторные	6 (30,0%)	4 (21,1%)
• Статус	1 (5,0%)	0

В группе КБЗ-КВ до начала лечения пациенты получали препарат в дозе менее 800 мг/сут 11 пациентов (57,9%), 800 мг/сут – 7 пациентов (36,8%), более 800 мг/сут – 1 пациент (5,3%). У одного пациента (5,3%) также развилась клинически выраженная гипонатриемия с падением уровня натрия до 128 ммоль/л, в связи с чем КБЗ-КВ был заменен ЛЕВ. Суммарная оценка по шкале SIDAED при этом составила 21 балл, из них 9 баллов в домене когнитивных функций и 12 – в домене физических функций. Недостаточная эффективность КБЗ-КВ наблюдалась у двух пациентов (10,5%), в связи с чем к терапии был добавлен ЛЕВ. Показатель удержания на инициальной монотерапии КБЗ-КВ в течение 12 месяцев составил 84,2%.

В обеих группах наблюдалось снижение частоты регистрации ЭА с 1 по 6 визит (таблица 32).

Таблица 32. Частота регистрации ЭА у пациентов в обеих группах на визитах 1-6

	1 визит, n (%)	2 визит, n (%)	3 визит, n (%)	4 визит, n (%)	5 визит, n (%)	6 визит, n (%)
ОКС	20 (100%)	10 (50%)	12 (60%)	12 (60%)	13 (65%)	13 (65%)
КБЗ- КВ	19 (100%)	14 (73,7%)	14 (73,7%)	12 (63,2%)	12 (63,2%)	12 (63,2%)

Наблюдалось уменьшение значений различных ИЭА от 1 к 6 визиту с преходящим повышением суммарного ИЭА в группе ОКС на 2 визите. Значимых различий между значениями ИЭА на 5 и 6 визите отмечено не было. Динамика усредненного ИЭА в группах ОКС и КБЗ-КВ на визитах 1-6 представлена на рисунке 24, суммарного ИЭА – на рисунке 25, ИЭА во время сна – на рисунке 26.

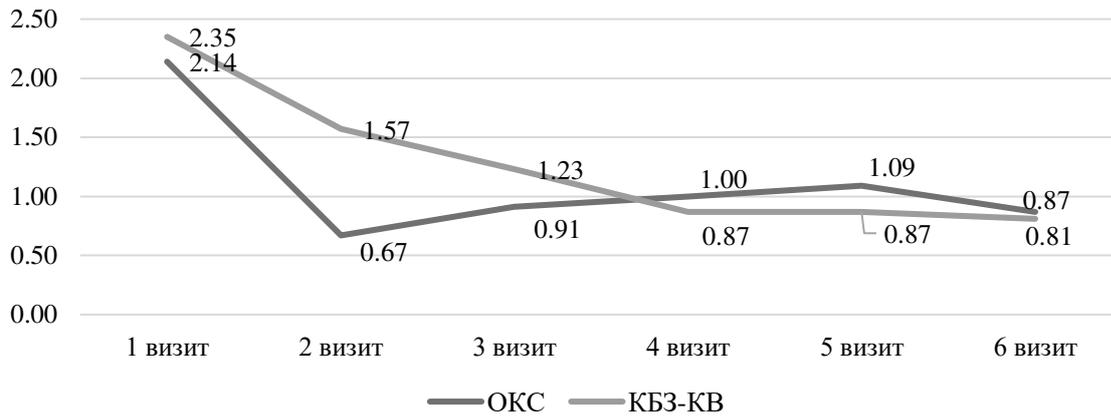


Рисунок 24 – Динамика усредненного ИЭА в группах ОКС и КБЗ-КВ на визитах 1-6. Усредненный ИЭА в группе ОКС снизился в 2,46 раз, в группе КБЗ-КВ – в 2,9 раз. Следует отметить, что разница между значениями ИЭА на 5 и 6 визите была минимальной.

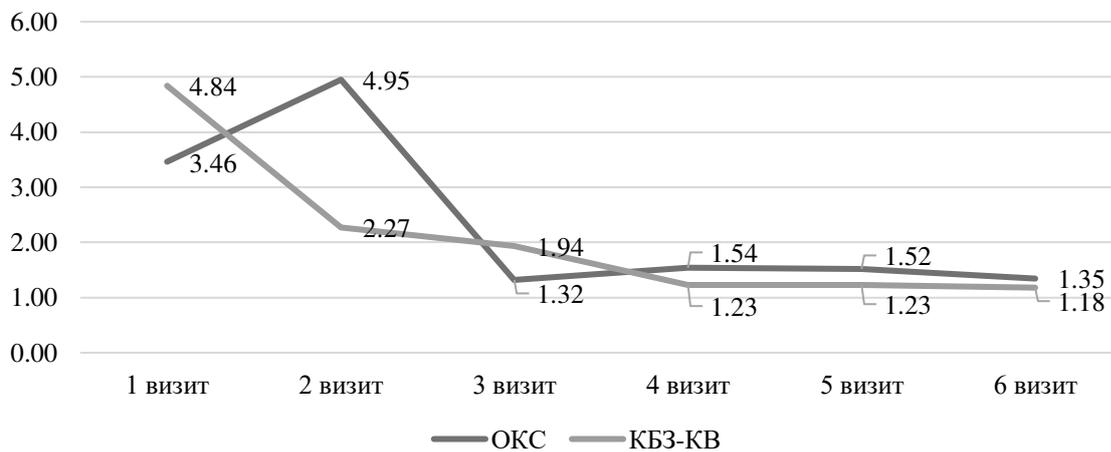


Рисунок 25 – Динамика суммарного ИЭА в группах ОКС и КБЗ-КВ на визитах 1-6. Суммарный ИЭА в группе ОКС снизился в 2,56 раз, в группе КБЗ-КВ – в 4,1 раз. ИЭА снизился от 5 к 6 визиту всего на несколько десятых значений.

Значения ИЭА до сна, после сна и во время фрагментарных пробуждений стремились к нулю, в связи с чем не проиллюстрированы.

Различий ИЭА в зависимости от формы эпилепсии, частоты и кратности приступов в группе ОКС выявлено не было. Исходные значения ИЭА достоверно не различались в зависимости от наличия структурных изменений головного мозга ($p > 0,05$; критерий Манна-Уитни) или их характера ($p > 0,05$; критерий Манна-Уитни для группы ОКС и критерий Краскелла-Уоллеса для группы КБЗ-КВ).

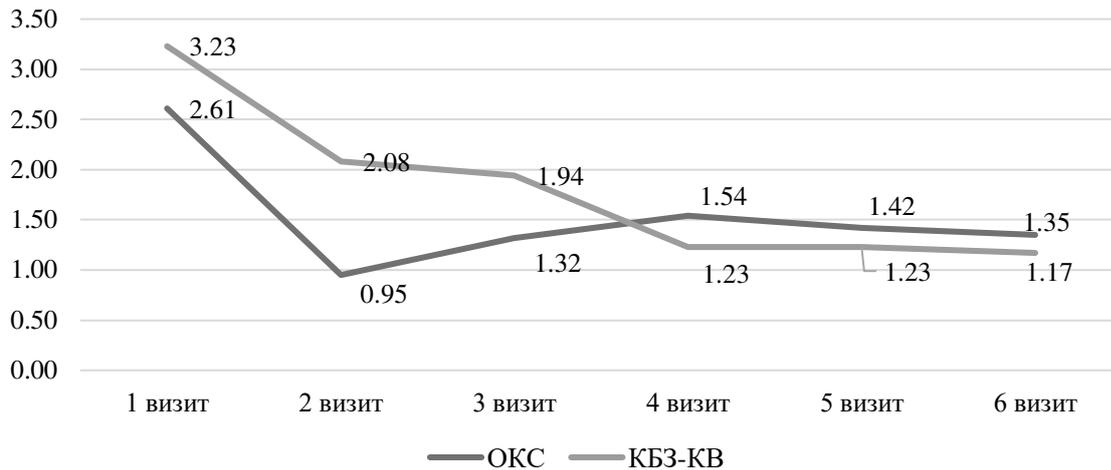


Рисунок 26 – Динамика ИЭА во время сна в группах ОКС и КБЗ-КВ на визитах 1-6. В группе ОКС ИЭА во время сна снизился 1,93 раза, в группе КБЗ-КВ – в 2,76 раз. Наиболее выраженное снижение ИЭА во время сна, так же, как и суммарного и усредненного ИЭА, происходит в первые 3 месяца монотерапии ОКС или КБЗ-КВ.

Корреляции исходных значений различных ИЭА и исходной частоты приступов выявлено не было ($p > 0,05$; метод Спирмена). Была выявлена отрицательная корреляционная связь тяжести приступов на 1 визите с исходными значениями ИЭА во время сна ($r_{xy} = -0,473$ и $p=0,035$) и ИЭА во время фрагментарных пробуждений в группе ОКС ($r_{xy} = -0,467$ и $p=0,038$). В группе КБЗ-КВ зарегистрирована отрицательная корреляция ИЭА до сна с возрастом пациентов ($r_{xy} = -0,506$, $p=0,027$).

Связей между различными ИЭА и наличием или характером структурных повреждений мозга, формой эпилепсии, частотой и кратностью приступов в группе КБЗ-КВ обнаружено не было (критерий Краскелла-Уоллеса).

При оценке корреляции между показателями КЖ по шкале QOLIE-31 с частотой и тяжестью приступов в группе ОКС были выявлены следующие статистически значимые отрицательные корреляционные связи средней тесноты на 1 визите:

- между исходной частотой приступов и *общим баллом* ($r_{xy} = -0,605$, $p = 0,005$), баллом *подшкал эмоциональная сфера* ($r_{xy} = -0,610$, $p = 0,004$),

энергичность/усталость ($r_{xy} = -0,772$, $p < 0,01$) и *социальная сфера* ($r_{xy} = -0,555$, $p = 0,011$);

- между исходной тяжестью приступов и *общим баллом КЖ* ($r_{xy} = -0,450$, $p = 0,047$), а также *подшкалой эмоциональная сфера* ($r_{xy} = -0,657$, $p = 0,002$).

В группе КБЗ-КВ на 1 визите также были выявлены отрицательные корреляционные связи сильной тесноты между исходной частотой и *общим баллом по шкале QOLIE-31* ($r_{xy} = -0,795$, $p < 0,01$) и *энергичность/усталость* ($r_{xy} = -0,738$, $p < 0,01$), и связи средней тесноты между исходной частотой приступов и баллами *подшкал беспокойство о приступах* ($r_{xy} = -0,611$, $p = 0,005$), *эмоциональная сфера* ($r_{xy} = -0,680$, $p = 0,001$), *социальная сфера* ($r_{xy} = -0,627$, $p = 0,004$).

Таким образом, из катамнеза 12 месяцев, изученный у половины пациентов обеих групп, было продемонстрировано продолжающееся, но уже незначительное снижение ИЭА. сохранялось негативное влияние высокой частоты и тяжести приступов на отдельные сферы КЖ по QOLIE-31.

3.8. Клинические примеры

Клинический пример №1 (случай развития ФДА)

Пациент М. 44 лет, обратился на прием с жалобами на появление повторных ночных эпизодов пробуждения и непроизвольных движений в ногах, сопровождавшихся вокализациями, во время которых пациент был неконтактен, длительностью до 1 минуты, с быстрым восстановлением сознания. Эпизоды пациент амнезировал.

Из анамнеза жизни известно, что в молодом возрасте перенес закрытую черепно-мозговую травму с ушибом мозга средней степени тяжести, преимущественно лобных отделов с двух сторон.

В неврологическом статусе отмечалась микроочаговая симптоматика в виде положительного симптома Маринеску-Радовича, легкой асимметрии носогубных складок.

При МРТ головного мозга у пациента были выявлены посттравматические глиозные изменения преимущественно лобных отделов полушарий.

При проведении ночного ВЭЭГМ, была выявлена ЭА: региональная в правой лобной области и бифронтальная (D>S). Установлен диагноз структурной фокальной лобной эпилепсии с эпилептическими приступами с фокальным началом (моторным) с нарушением сознания, и назначена терапия КБЗ-КВ в начальной дозе с последующей титрацией до 800 мг/сут. Тяжесть приступов по шкале NHS3 до начала лечения составляла 18 баллов.

Ниже представлена ЭЭГ до назначения терапии (рисунки 27-29).

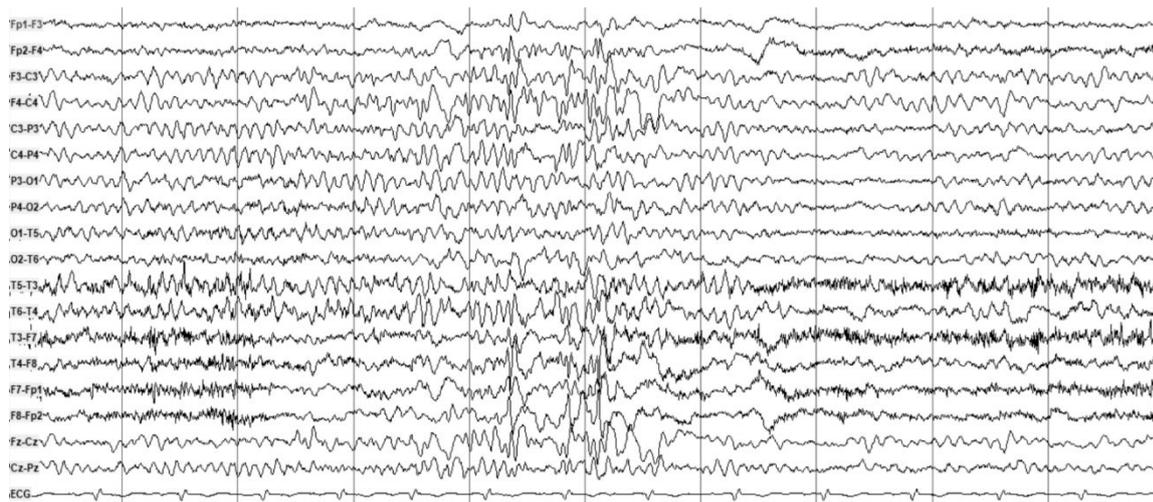


Рисунок 27 - Интериктальная региональная ЭА в бодрствовании пациента с ФДА до начала терапии. На рисунке продемонстрирована региональная ЭА в правой лобной области в виде одиночных комплексов острая-медленная волна, с тенденцией к распространению на соседние отделы унилатерального полушария, выявленная в состоянии бодрствования.

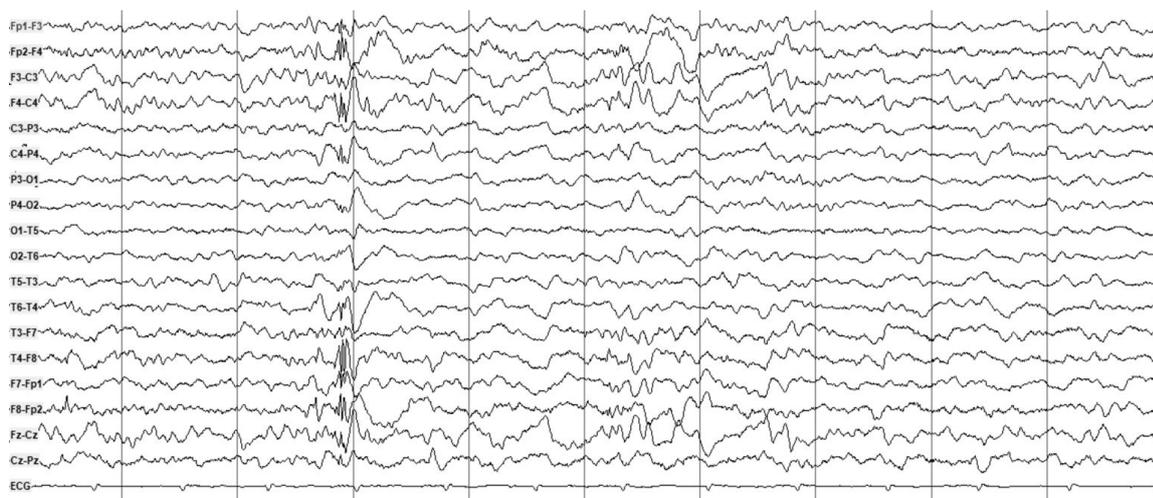


Рисунок 28 - Интериктальная региональная ЭА во сне пациента с ФДА до начала терапии. На рисунке продемонстрирована региональная ЭА в правой лобной области в виде одиночных

комплексов пик-медленная волна, с тенденцией к распространению на соседние отделы унилатерального полушария, выявленная во время 2-й стадии медленноволнового сна.



Рисунок 29 - Интериктальная бифронтальная ЭА в бодрствовании пациента с ФДА до начала терапии. На рисунке продемонстрирована бифронтальная (D>S) ЭА в виде сгруппированных комплексов пик-медленная волна, с тенденцией к распространению на гомологичные отделы полушария, с формированием билатеральных бифронтальных (D>S) разрядов, выявленных в состоянии бодрствования.

Через 1 месяц после начала терапии (ко 2 визиту) на фоне приема КБЗ-КВ в дозе 800 мг/сут эпилептические приступы с фокальным началом (моторным) регрессировали, однако появились внезапные кратковременные вздрагивания туловища и в руках. При проведении ВЭЭГМ подтвердилось развитие у пациента серийных эпилептических приступов с генерализованным началом (миоклонических), сопровождавшихся диффузной ЭА. При проведении лабораторных анализов было выявлено трехкратное повышение трансаминаз (АСТ – до 82 ед/л, АЛТ – до 99 ед/л), проведен терапевтический лекарственный мониторинг: концентрация КБЗ-КВ до приема лекарства составила 2,3 мкг/мл, после приема – 6,4 мкг/мл.

Ниже продемонстрирована ЭЭГ на фоне терапии КБЗ-КВ в дозе 800 мг/сут (рисунки 30-31).

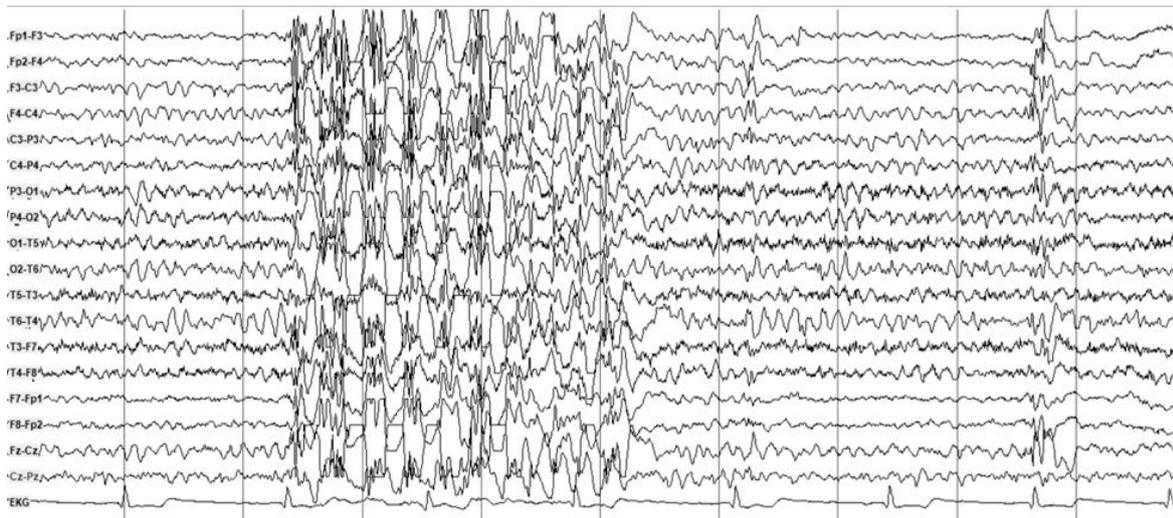


Рисунок 30 - Интериктальная ЭА в бодрствовании пациента с ФДА на фоне терапии КБЗ-КВ 800 мг/сут. На рисунке указана диффузная ЭА, зарегистрирована в состоянии бодрствования в виде коротких разрядов (0,5-2,5 секунд) комплексов пик-полипик-медленная волна, с амплитудным акцентом в правой лобной области, амплитудой до 180 мкВ.

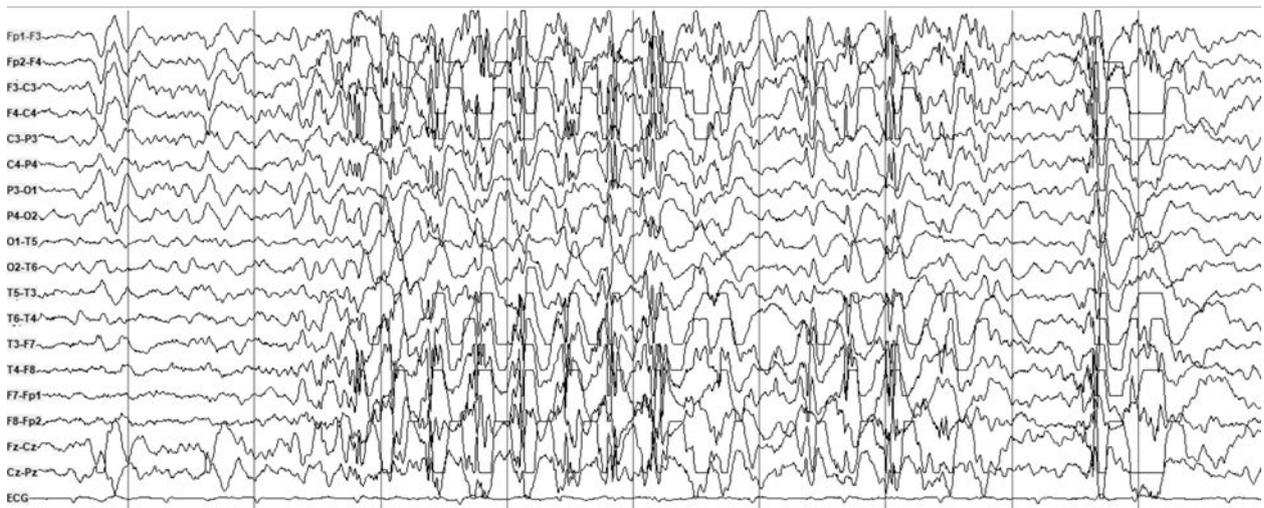


Рисунок 31 - Интериктальная ЭА во сне пациента с ФДА на фоне терапии КБЗ-КВ 800 мг/сут. На рисунке продемонстрированы короткие разряды диффузной ЭА, зарегистрированные в состоянии 2-й стадии медленноволновой фазы сна в виде коротких разрядов (0,5-2,5 секунд) комплексов пик-, полипик-медленная волна, с амплитудным акцентом в правой лобной области, группирующихся в кластеры, амплитудой до 180-300 мкВ.

КБЗ-КВ был заменен на ЛЕВ в дозе 1500 мг/сут, после чего вышеуказанные эпилептические приступы и диффузная ЭА регрессировали до конца всего периода наблюдения (6 месяцев).

Динамика ИЭА за время наблюдения пациента представлена на рисунке 32.

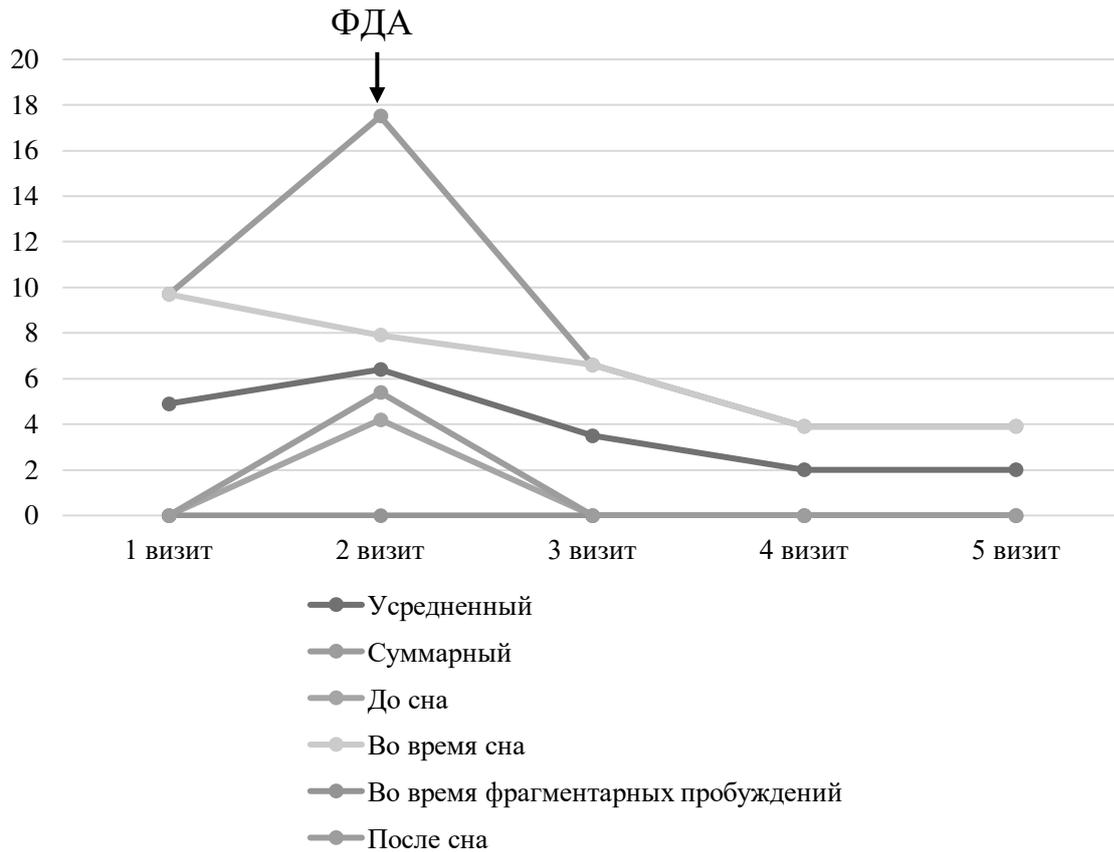


Рисунок 32 – Динамика ИЭА у пациента с ФДА на визитах 1-5. На рисунке наглядно изображено повышение практически всех ИЭА (суммарного, усредненного, до и после сна), совпадающего с развитием ФДА приступов. После подбора эффективной противоэпилептической терапии отмечается снижение суммарного, усредненного ИЭА, ИЭА до, во время и после сна.

Как указано на рисунке, динамика ИЭА соответствовала клиническому течению заболевания, демонстрируя повышение значений ИЭА при развитии нового типа эпилептических приступов. После перевода пациента на альтернативную монотерапию ЛЕВ наблюдалось регрессирование приступов и снижение всех ИЭА.

При анализе данных шкалы QOLIE-31 было выявлено проходящее снижение КЖ: как общего балла, так и оценок по всем подшкалам QOLIE-31, что представлено в таблице 33. Общий балл SIDAED составил 8 баллов (6 баллов по домену когнитивных функций, 2 балла по домену физических функций). На втором визите, на фоне развившейся ФДА, у пациента было отмечено повышение значений усредненного, суммарного ИЭА и ИЭА во время и после сна.

Таблица 33. Значения шкалы QOLIE-31 у пациента с ФДА в группе КБЗ-КВ

Категории QOLIE-31	Баллы				
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	5 визит
Общий балл	62,7	54,8	65,9	71,8	73
Беспокойство о приступах	43	34	41,3	44	44
Общее качество жизни	50	40	55	72,5	72,5
Эмоциональная сфера	52	48	56	56	56
Энергичность/усталость	65	60	70	70	70
Когнитивные функции	63,8	60,6	67,2	76,1	77
Побочные эффекты	88,9	47,2	77,7	77,7	80,6
Социальная сфера	80	68	84	88	92

Таким образом, на основании развития у пациента нового типа эпилептических приступов с генерализованным началом (миоклонических) при начале терапии КБЗ-КВ, была установлена их ФДА. Следует отметить чувствительность ИЭА к клиническому ухудшению состояния и появлению нового типа эпилептических приступов с генерализованным началом, равно как и клиническому улучшению в виде их регресса.

Клинический пример №2

Пациент М., 68 лет, обратился с жалобами на эпизоды утраты сознания в состоянии бодрствования, а также эпизод утраты сознания, сопровождающийся тонико-клоническими судорогами, возникший из сна, без прикуса языка и непроизвольной уринации, затем сон. Со слов пациента, в течение последнего полугодия отмечались редкие кратковременные «замирания», сопровождающиеся гипомимией (со слов супруги), продолжительностью до 40 секунд. Обращался к врачам по месту жительства, но патологии не обнаруживалось.

Из анамнеза жизни: ЗЧМТ. Сотрясение головного мозга в 2007 г. Острый инфаркт миокарда в 2013 г. Кохлеовестибулопатия (Синдром Меньера, левосторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость – III степени).

В неврологическом статусе: Сознание ясное. Ориентирован верно. Менингеальных знаков нет. Зрачки S=D, реакция на свет сохранена. Лицо

симметрично. Глотание не затруднено. Фонация и артикуляция не нарушены. Мышечный тонус не изменен. Патологических стопных и кистевых знаков нет. Мышечный тонус, без четкой разницы сторон. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Функции тазовых органов контролирует.

При МРТ головного мозга: МР-признаки очаговых изменений вещества мозга дисциркуляторного характера, каверномы правой височной доли, умеренной степени наружной неокклюзионной гидроцефалии.

При ночном ВЭЭГМ: в бодрствовании в правой височной области (под электродами Т4-Т6) зарегистрировано преходящее региональное тета-замедление. Во сне структуре вышеуказанного регионального замедления зарегистрирована эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна амплитудой, в ряде случаев с распространением на соседние отделы унилатерального полушария (рисунок 33), а также субклинические ЭЭГ-паттерны фокальных эпилептических приступов, исходящие из правой височной области (под электродами Т4-Т6) продолжительностью 23-25 секунд (рисунок 34).



Рисунок 33 - Интериктальная ЭА в бодрствовании до начала лечения. На рисунке изображена интериктальная ЭА в правой височной области (под электродами Т4-Т6-Т8) во время сна в структуре замедления в тета-диапазоне в виде комплексов острая-медленная волна, амплитудой до 150 мкВ.

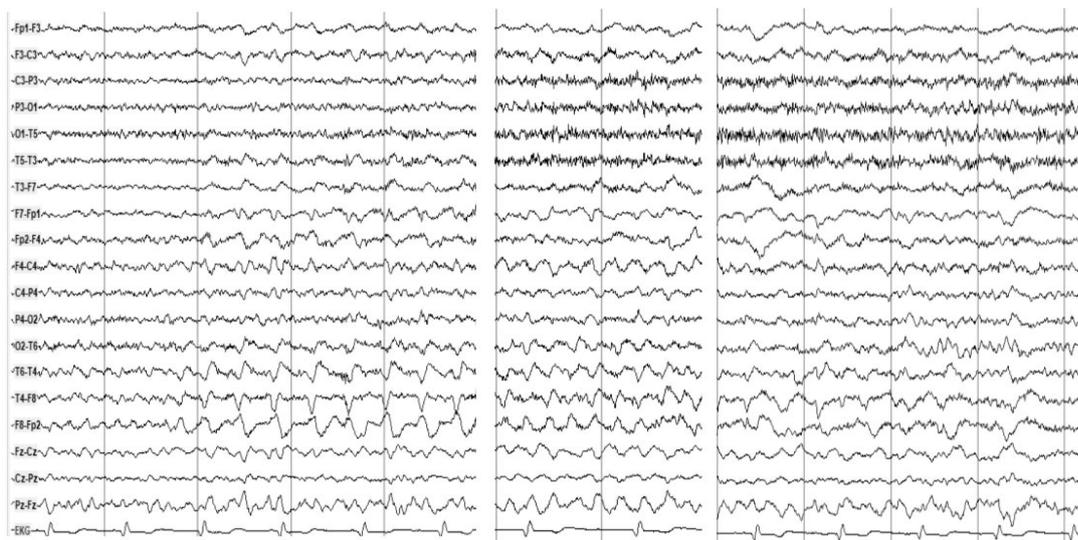


Рисунок 34 - Субклинический ЭЭГ паттерн эпилептического приступа с фокальным началом во сне до начала лечения. На рисунке указан субклинический ЭЭГ паттерн эпилептического приступа с фокальным началом, исходящий из правой височно-передневисочной области в виде появления ритмичных волн тета-диапазона, с их распространением на соседние отделы обоих полушарий, затем с трансформацией в диффузную дельта-активность, во время медленноволновой фазы сна.

Установлен диагноз: Кавернома в базальных отделах правой височной доли. Структурная фокальная височнодолевая эпилепсия с фокальными моторными приступами с нарушением сознания и переходом в БТКП. Назначена терапия ОКС по восходящей схеме до дозы 1200 мг/сут. Ко второму визиту отмечено исчезновение приступов. Переносимость препарата была удовлетворительной, изменений в неврологическом статусе, в том числе, по координаторным пробам, не было. По ЭЭГ наблюдалась следующая динамика: ЭА продолжала регистрироваться вплоть до 5-го визита, субклинические приступы продолжали регистрироваться на 2-м и 3-м визите.

Клинический пример №3

Пациентка К.Е.Н., 38 лет, обратилась на прием в связи с развитием следующих типов приступов: «легких» — замирание, с прерыванием деятельности, фиксацией в одну точку, «накатывает ужас», на окружающих не реагирует, до 15 секунд, частота варьируется один раз 2 недели или в месяц, «больших» — при

засыпании и во время сна: поворот головы и глаз влево => тонико-клонические судороги, хрипы, без прикуса языка, частотой 1 в два месяца.

МРТ головного мозга от 12.04.2016 – МР-картина локального участка дисгармоничного развития кортекса в проекции лобной области, может соответствовать ФКД (рисунок 35).

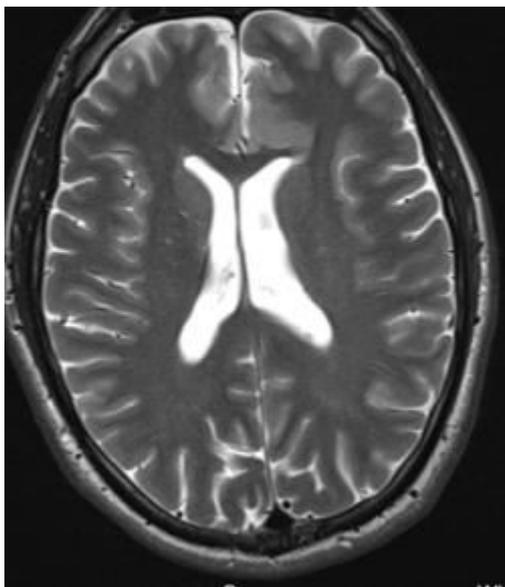


Рисунок 35 - ФКД в правой лобной области на МРТ в режиме T2. На рисунке продемонстрировано МРТ головного мозга, на котором указано ФКД в правой лобной области в режиме T2.

Заключение ночного ВЭЭГМ: по ходу 1 и 2 стадий сна зарегистрирована региональная ЭА в лобно-центральных отделах правого полушария (под электродами Fp2-F4-C4) с тенденцией к распространению на соседние отделы ипсилатерального полушария (рисунок 36).

Пациентке была назначена терапия КБЗ-КВ в дозе 600 мг/сут, на фоне которой приступы и ЭА регрессировали на протяжении всего периода наблюдения (12 месяцев).

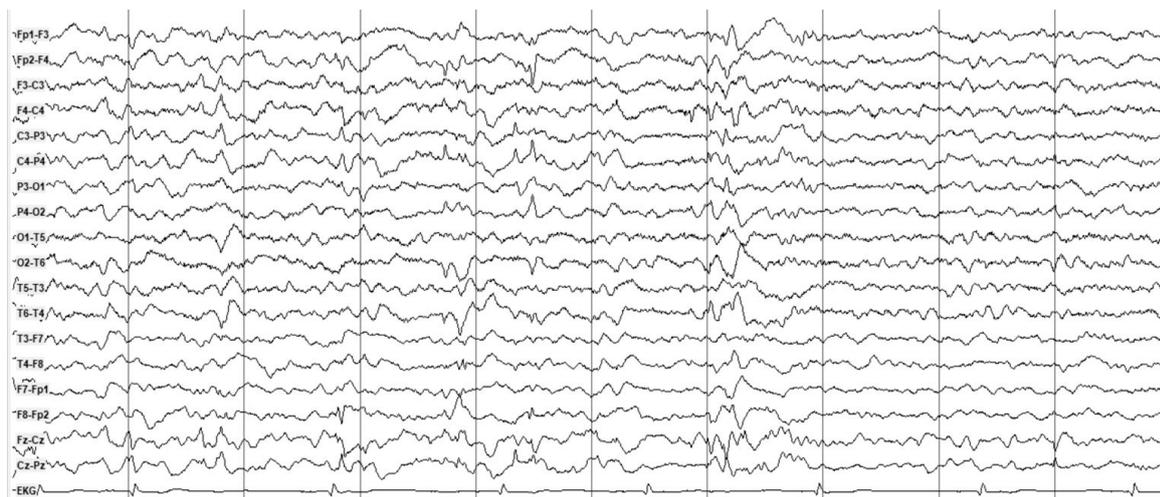


Рисунок 36 - Интериктальная ЭА во сне до начала лечения. На рисунке представлена региональная ЭА в виде редких низкоамплитудных комплексов острая-медленная волна в правой лобно-центральной области, до 60 мкВ, с тенденцией к распространению на соседние отделы ипсилатерального полушария.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одной из наиболее важных в лечении эпилепсии является проблема фармакорезистентности, которая развивается при неэффективности двух различных режимов ПЭП, при условии их адекватного подбора соответственно форме эпилепсии. Выбор ПЭП производится из числа препаратов, входящих в рекомендации международных профессиональных сообществ неврологов и эпилептологов. Несмотря на накапливающиеся сведения о превосходящей переносимости ОКС над КБЗ – «золотым стандартом» в лечении ФЭ – и их сопоставимой эффективности, данных для включения ОКС в первую линию инициальной терапии ФЭ у взрослых пациентов всё ещё недостаточно.

Ранее в русскоязычной литературе были опубликованы результаты по сравнительной эффективности и переносимости ОКС с другими ПЭП у детей и взрослых при его применении в качестве стартовой, альтернативной или дуотерапии [4, 5, 25, 27, 29, 31, 34]. В то же время работы по изучению динамики ЭЭГ-характеристик у пациентов с ФЭ на фоне приема ОКС или КБЗ единичны, и их результаты по прогностической ценности ЭА в отношении эффективности лечения не однозначны. Это может объясняться прежде всего, использованием в большинстве данных исследований рутинной ЭЭГ, имеющей ограниченную информативность в детекции ЭА [45], и включением неоднородной по длительности заболевания, режимам терапии и применяемым ПЭП выборки пациентов. Исключения составляют недавние работы Карлова В.А., Кожокару А.Б., Пушкарь Т.Н., посвященные прогностической и диагностической ценности ИЭА при терапии различными ПЭП [15, 18, 20, 30].

В настоящем исследовании, длившемся в течение 6 (для половины участников – 12) месяцев, было проведено сравнение эффективности ОКС и КБЗ-КВ в монотерапии у пациентов взрослого возраста с впервые выявленной, прежде нелеченой ФЭ. Оценивалась эффективность (по динамике частоты приступов) и переносимость (по частоте, характеру субъективных НЯ, отклонениям лабораторных показателей, данным шкалы SIDAED) терапии, а также изменения

на ЭЭГ (качественная оценка патологической эпилептиформной и неэпилептической активности, количественная оценка ИЭА).

Структура эпилепсии по форме и этиологии у пациентов, включенных в исследование, соответствовала таковой в популяции. Так, наиболее распространенной была височная форма эпилепсии, лобная форма наблюдалась несколько реже, и меньшинство случаев составляли теменная и затылочная формы в обеих группах. Этиологию заболевания удалось установить в 46,2% (n=18) случаев в группе ОКС и в 34,3% (n=12) случаев в группе КБЗ-КВ. Причинами структурной эпилепсии стали ФКД, гетеротопия серого вещества, склероз гиппокампа, постинсультные или посттравматические глиозные изменения, кавернома головного мозга. В группе ОКС достоверно чаще наблюдались глиозные изменения (в 38,4% (n=15); в группе КБЗ-КВ в 8,6% (n=3) случаев), а ФКД была зарегистрирована только в группе КБЗ-КВ (5,7%; n=2) ($p=0,034$). У 53,8% (n=21) и 65,7% (n=23) пациентов в группах ОКС и КБЗ-КВ соответственно структурных изменений на МРТ головного мозга не выявлялось.

Эпилептические приступы до начала лечения регистрировались у всех участников. В группе ОКС приблизительно у трети (35,9%; n=14) пациентов приступы были очень частыми (более 4 в месяц), у 41% (n=16) – частыми (от 1 до 4 в месяц), редкие приступы (реже 1 в месяц) зарегистрированы у 23,1% (n=9). Частота приступов была сопоставима в группах ОКС и КБЗ-КВ ($p > 0,05$).

Эффективность и клинические результаты инициальной монотерапии

Анализ эффективности проводился после исключения пациентов, прекративших инициальную терапию ОКС и КБЗ-КВ ввиду непереносимых НЯ, число которых составило 5 (12,8%) в группе ОКС и 8 (22,9%) в группе КБЗ-КВ. ОКС был эффективен в 82,4% (n=28) случаев, приводя к достижению контроля над приступами (их исчезновению или сокращению их частоты на 50% и более). При этом 17 из 28 пациентов (60,7%) получали ОКС в средней дозе (1200 мг/сут), 6 (21,4%) пациентов – в дозе ниже средней (<1200 мг/сут), 5 (17,9%) участникам были назначены дозы более 1200 мг/сут [3].

На фоне приема КБЗ-КВ положительная динамика по приступам наблюдалась у 85,2% (n=23) пациентов. Половина пациентов с эффективностью КБЗ-КВ получали препарат в дозе менее 800 мг/сут (52,2%; n=12), 39,1% (n=9) пациентов принимали 800 мг/сут, двое (8,7%) участников принимали КБЗ-КВ в дозе менее 800 мг/сут, треть пациентов (31,5%) получали дозу 800 мг/сут, и всего 8,7% (n=2) потребовалось лечение дозами выше 800 мг/сут. Результаты терапии не зависели от доз ОКС и КБЗ-КВ [3].

В настоящем исследовании показатель удержания на инициальной монотерапии ОКС 6 месяцев, отражающий долю пациентов с эффективностью и благоприятной переносимостью терапии в течение 6 месяцев, составил 71,8% (n=28). Показатель удержания на инициальной монотерапии КБЗ-КВ 6 месяцев был ниже – 65,7% (n=23). Разница в частоте эффективности между ОКС и КБЗ-КВ была статистически незначима ($p=0,767$) [3]. Результаты инициальной монотерапии ОКС, полученные зарубежными авторами представлены в таблице 34:

Таблица 34. Результаты исследований монотерапии ОКС

Автор	Длительность наблюдения	Возраст, число участников	Режим терапии и типы приступов	Эффективность терапии
Bill P.A., et al., 1997	56 недель	15-65 лет, n = 143	Инициальная монотерапия Фокальные и генерализованные приступы	Ремиссия – 56% (отдельная оценка фокальных приступов) Частота удержания – 66,1%
Christe W. et al., 1997	56 недель	16-63 лет, n = 212	Инициальная монотерапия Фокальные, первично- и вторично-генерализованные приступы	Ремиссия – 56,6% Частота удержания – 60,3%

Dogan E.A., et al., 2008	52 недели	20-82 года, n = 147	Инициальная монотерапия Фокальные приступы	Ремиссия – 62,6%
Pauletto G. et al., 2006	6 месяцев	17-83 года, n = 202	Инициальная монотерапия Фокальные приступы	Сокращение частоты приступов на 50% и более – 90,7% Частота ремиссии – 72,2%
Dam M. et al., 1989	48 недель	15-65 лет, n = 235	Инициальная монотерапия Фокальные и генерализованные приступы	Сокращение частоты приступов на 50% и более – 80,2%

Таким образом, клиническая эффективность инициальной монотерапии ОКС 6 месяцев в настоящем исследовании оказалась сопоставимой с таковой, полученной другими исследователями.

По данным E.A. Dogan и соавт. (2008) у пациентов с криптогенной эпилепсией частота ремиссии была значимо выше, чем у пациентов с симптоматической эпилепсией (75% против 51,9%; $p=0,004$), а среди пациентов с симптоматической эпилепсией она с наименьшей частотой регистрировалась при наличии опухоли головного мозга [50]. По нашим данным в группе ОКС статистически достоверной разницы в результатах терапии в зависимости от структурных изменений мозга выявлено не было ($p=0,511$). В группе КБЗ-КВ эффективность терапии была достоверно выше при отсутствии структурных изменений ($p=0,021$).

В настоящем исследовании такие характеристики приступов, как исходная частота, тяжесть, кратность или тип (или количество типов) приступов до начала лечения не влияли на клинические результаты лечения.

Практически у всех пациентов с недостаточной эффективностью инициальной монотерапии ОКС (15,4%; n=6) при переводе на дуотерапию или альтернативную монотерапию приступы исчезли или сократились в половину и более (один пациент выбыл из наблюдения после коррекции терапии – эффект лечения оценить не удалось). КБЗ-КВ оказался неэффективным у 4 (11,4%) пациентов, однако после перевода на второй или третий режим терапии у всех четверых пациентов был достигнут контроль над приступами. В дуотерапии с ОКС применялись ЛЕВ и ВПК, с КБЗ-КВ – ЛЕВ. В качестве альтернативных ПЭП использовались ВПК, ЛЕВ.

Нежелательные явления

Терапия в связи с развитием непереносимых нежелательных эффектов была прекращена у 12,8% (n=5) на ОКС и у 22,9% (n=8), принимавших КБЗ. Частота непереносимых НЯ в настоящем исследовании сопоставима с таковой, опубликованной в сравнительном исследовании инициальной монотерапии М. Dam и соавт. (1989), проведенном на взрослых и подростках с впервые выявленной эпилепсией, с периодом наблюдения 1 год, в котором частота непереносимых НЯ при приеме ОКС составила 14,1%, а при приеме КБЗ – 25,5% [49]. В других работах по оценке ОКС в качестве инициальной терапии у пациентов с вновь установленным диагнозом эпилепсии с фокальными приступами, выраженные НЯ за 12 месяцев наблюдения привели к отмене терапии в 11,7% [46], 9% [30], 8,8% [50] и 4,2% [40] случаев.

По данным литературы, частота НЯ оказывается заниженной при общем опросе врачом пациентов, в связи с чем рекомендуется введение в практику неврологов стандартизированных шкал и опросников. В нашем исследовании вспомогательная оценка нежелательных явлений проводилась посредством шкалы SIDAED, в которой каждому из 46 оцениваемых симптомов присуждалось от 0 до 3 баллов, и максимальный возможный суммарный балл по шкале у одного пациента составлял 138.

Характер и выраженность НЯ, оцененных с помощью SIDAED, на ОКС и КБЗ-КВ были схожими, и включали в себя нарушения во всех 10 категориях, оцениваемых шкалой. Наиболее часто выраженные НЯ отмечались по следующим показателям: когнитивные функции (сонливость, общая усталость, заторможенность), поведенческие (раздражительность) или депрессивные нарушения, головная боль, симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, нарушения аппетита), дерматологические проявления [3].

Было обнаружено, что непереносимые НЯ на фоне приема ОКС чаще развивались у пациентов среднего и пожилого возраста, а терапия КБЗ-КВ хуже переносилась пациентами молодого возраста ($p < 0,05$).

Лабораторные исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи) проводились исходно до начала лечения у всех пациентов и выполнялись повторно при ухудшении состояния пациентов. В ходе исследования были зарегистрированы отклонения в уровнях натрия в крови и печеночных трансаминаз. Повышение уровней АЛТ и АСТ наблюдалось только у пациентов в группе КБЗ-КВ (14,3%; $n=5$). Гипонатриемия чаще регистрировалась в группе КБЗ-КВ – у 5 пациентов (14,3%), по сравнению с группой ОКС, где она была выявлена у 3 участников (7,7%). У всех пациентов с гипонатриемией суммарный балл по SIDAED превышал 20. При развитии лабораторных отклонений пациенты переводились на альтернативную монотерапию.

Не только частота, но и структура НЯ терапии ОКС в настоящем исследовании была сопоставима с НЯ, зарегистрированными в других исследованиях со схожим дизайном. Так, в работе Е.А. Dogan и соавт. (2008) у двух пациентов (1,9%) развился синдром Стивенса-Джонсона, в 1,4% случаях наблюдались выраженная слабость и сонливость, выраженная головная боль отмечалась у 0,7% участников, тошнота и рвота без лабораторных изменений у 1,4% пациентов, а при сопутствующей гипонатриемии (уровне натрия менее 130 ммоль/л) у 3,4% пациентов. Повышение гамма-глутамилтрансферазы (свыше 200 мг/дл) наблюдалось у одного пациента (0,7%) [50]. Распределение непереносимых НЯ при инициальной монотерапии ОКС, схожее с полученным в настоящей работе,

было выявлено и в другом нашем исследовании, проводившемся в течение 12 месяцев, с включением пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией подросткового и взрослого возраста [30].

В настоящем исследовании на фоне приема КБЗ-КВ у одного пациента развилась ФДА, что сопровождалось повышением всех ИЭА с их последующей нормализацией после коррекции терапии. Случаи развития ФДА на фоне приема КБЗ у взрослых пациентов с впервые выявленной ФЭ, получавших КБЗ в качестве стартового ПЭП, описаны нами в исследовании 2021 г. [18].

Стартовая терапия у 143 пациентов подросткового и взрослого возраста с впервые выявленной эпилепсией с фокальными и генерализованными приступами в работе Р.А. Bill и соавт. (1997) была отменена у 5 пациентов. Наиболее частой причиной отмены стали сыпь и косметические нарушения, частота которых не уточняется. Терапия также была отменена из-за попытки суицида на фоне интоксикации ОКС (n=1), по причине беременности (n=1), развития астроцитомы (n=1), диспепсических явлений в сочетании с эмоциональными нарушениями (депрессивными или тревожными) (n=1). Уровень гамма-глутамилтрансферазы был повышен в 4 случаях, а АСТ у одного пациента [40]. В нашем исследовании повышение уровня трансаминаз (до 4,5 норм) регистрировалось только на терапии КБЗ-КВ – всего у 14,3% (n=5) участников.

В исследовании W. Christie и соавт. (1997) с участием 212 пациентов с фокальными и генерализованными приступами ОКС был отменен в связи с возникновением аллергических дерматологических реакций (n=6), головокружения и декомпенсации предсуществующего психиатрического расстройства (n=1), изъятия языка (n=1), выраженной головной боли (n=1), нарушения речи (n=1). Один пациент, находившийся на терапии метотрексатом, выбыл из исследования в связи с развитием мегаколона и угнетения костномозгового кроветворения. Повышение АЛТ наблюдалось у двух пациентов, гамма-глутамилтрансферазы – у 6, натрия – у двух пациентов [46].

В работе G. Pauletto и соавт. (2006) НЯ у пациентов с прежде нелеченой эпилепсией с фокальными приступами от 17 до 83 лет, включали в себя седацию,

сонливость, головокружение, атаксию, возникавшие с частотой 2-12%, реже – астению, головную боль, тошноту, сыпь, запоры, повышение АЛТ и АСТ [82].

В сравнительном исследовании инициальной монотерапии ОКС и КБЗ М. Dam и соавт. (1989) частота возникновения тяжелых НЯ была достоверно выше в группе КБЗ. У пациентов из группы КБЗ чаще развивались аллергические реакции, а выраженность общей слабости, головной боли и атаксии существенно не различалась. Кроме того, у двух пациентов терапия КБЗ была прекращена в связи с возникновением лейкопении и регистрации резкого повышения показателей печеночной функции [49].

При раздельном анализе переносимости терапии было выявлено, что пациенты, которым потребовалась смена терапии, набирали 20 и более баллов по шкале SIDAED, в то время как при нормальной переносимости препарата оценка по SIDAED не достигала таких значений. Это свидетельствует в пользу пригодности данной шкалы в качестве инструмента объективной оценки выраженности НЯ пациентов.

Индекс эпилептиформной активности

Одной из задач исследования явилось изучение динамики ЭЭГ-характеристик и возможности использования ЭА в оценке эффективности терапии.

Региональная ЭА регистрировалась у 100% пациентов в обеих группах до начала лечения. Достоверное снижение частоты регистрации ЭА регистрировалось в обеих группах при эффективности терапии. Тем не менее, ЭА на визитах 2-5 регистрировалась 50%-64,3% пациентов в группе ОКС и у 60,9%-69,6% пациентов в группе КБЗ-КВ и не отражала положительную динамику по приступам ($p > 0,05$; хи-квадрат Пирсона), в связи с чем не могла быть использована в качестве прогностического маркера эффективности терапии.

В работе М. Dam и соавт. (1989) на 235 пациентах с инициальной монотерапией ОКС или КБЗ связи между качественными изменениями на ЭЭГ и эффективностью терапии выявлено не было, при этом характер оцениваемых изменений на ЭЭГ и длительность исследования не уточняются [49]. С другой

стороны, в работе E. Franzoni и соавт. (2009), в которую вошли 36 детей с впервые выявленной ФЭ, прием ОКС был сопряжен с нормализацией ЭЭГ и регрессом фокальных нарушений у 25% пациентов. Длительность записи ЭЭГ также не уточняется [57].

При оценке связи результатов терапии КБЗ и изменений на ЭЭГ в работе E.A. Rodin и соавт. (1974) было выявлено снижение числа спайков в группе с дополнительной терапией КБЗ по сравнению с пациентами, получавшими только фенобарбитал и дифенилгидантоин. Динамика ЭА оценивалась у 40 пациентов с плохо контролируемой эпилепсией за 6 недель лечения с использованием 12-часовой записи ЭЭГ. В другом исследовании КБЗ, уже в качестве инициальной терапии, и с применением записи ЭЭГ до 3 часов количество ЭР уменьшалось или оставалось тем же при клинической эффективности терапии, и возрастало при учащении приступов [86].

Объективной оценке динамики ЭА на фоне лечения может способствовать тщательная количественная оценка ЭР при ее отдельной оценке с учетом применяемого препарата. Так, нами был рассчитан ранее предложенный А.Б. Кожокару и соавт. (2019) ИЭА в различных функциональных состояниях мозга (суммарный, усредненный, во время сна, до и после сна, во время фрагментарных пробуждений) [15, 18, 20].

В настоящем исследовании было выявлено, что на фоне лечения ОКС и КБЗ-КВ показатели ИЭА прогрессивно снижались, начиная уже со второго визита (через 1 месяц лечения). К концу периода наблюдения было зарегистрировано снижение усредненного ИЭА в 2,4 раза и в 2,3 раза в группе ОКС и КБЗ-КВ соответственно, суммарного – в 3,2 и 3,5 раз соответственно, ИЭА во время сна в 2,3 и в 2 раза в группе ОКС и КБЗ-КВ соответственно ($p < 0,001$; критерий Фридмана). Статистически значимых различий в уровнях исходных ИЭА между группами ОКС и КБЗ-КВ выявлено не было [3].

Показатели ИЭА увеличились у пациента с развитием ФДА. На визите, на котором было зарегистрировано развитие генерализованных миоклонических приступов, отмечалось повышение усредненного, суммарного ИЭА, ИЭА до и

после сна, наиболее выраженное по суммарному ИЭА. После перевода пациента на терапию ЛЕВ и достижения контроля по приступам стало отмечаться снижение данных показателей.

Ближайшими аналогами настоящего исследования являются работы Пушкарь Т.Н. и соавт. по оценке возможности использования ИЭА при терапии ОКС и КБЗ-КВ в качестве диагностического или прогностического маркера. Данным авторским коллективом на 89 пациентах от 15 до 75 лет было продемонстрировано неуклонное снижение усредненного ИЭА при приеме ОКС в качестве стартового ПЭП при ФЭ. При достижении клинической ремиссии у 46,1% участников и сокращения частоты приступов вдвое или больше у 25,8%, показатели усредненного ИЭА упали в 2,54 раза за 12 месяцев наблюдения [30].

В другом исследовании В.А. Карлова и соавт. изучали динамику суммарного ИЭА у 62 взрослых пациентов, принимавших КБЗ-КВ в качестве стартовой терапии ФЭ. Данный ИЭА за 12 месяцев наблюдения снизился в 4,3 раза. При этом положительная динамика эпилептическим приступам наблюдалась в 61,3% случаев, из них в 40,3% случаев – в виде полной ремиссии по приступам 12 месяцев. При развитии ФДА на фоне приема КБЗ отмечалось увеличение суммарного ИЭА и ИЭА во время сна, которые снижались при коррекции терапии и отмене КБЗ (Карлов В.А. и соавт., 2021) [18].

Исходно патологическая ЭА при проведении ВЭЭГМ может зависеть от ряда факторов: возраста дебюта, длительности заболевания, локализации эпилептогенного очага, функционального состояния мозга, факторов провокации ЭА (депривации сна и т.д.). Показатель длительности заболевания не учитывался, так как в исследование были включены пациенты с инициальной ФЭ. Статистически значимой разницы ИЭА в зависимости от возраста пациентов или локализации эпилептогенного очага не отмечено, что может быть связано с короткой длительностью заболевания и включением пациентов в исследование сразу после постановки диагноза. Уровни ИЭА также не зависели от характеристик приступов (частоты, тяжести) в дебюте заболевания.

Качество жизни

В настоящем исследовании значения общего балла КЖ по шкале QOLIE-31 до начала терапии был сопоставим в обеих группах и составил 62,2 [54,8;74] в группе ОКС и 65,4 [60,7;74] балла в группе КБЗ-КВ. После назначения соответствующего ПЭП в обеих группах наблюдалось статистически значимое повышение КЖ общего балла шкалы QOLIE-31 на 8,8 баллов в группе ОКС и 9,7 баллов в группе КБЗ-КВ, однако достоверных различий между двумя группами отмечено не было.

В исследовании О.С. Морозовой и соавт. (2009) проводился отдельный анализ КЖ в зависимости от приема ОКС или КБЗ. В целом, терапия КБЗ характеризовалась более низкими оценками КЖ по сравнению с ОКС [26].

Зарегистрированные нами значения общих оценок КЖ превышают таковые в ряде проанализированных нами исследований, так как последние были выполнены на широкой выборке пациентов с разнообразной структурой и различными клиническими характеристиками, режимами и ответами на терапию.

Так, в исследовании пациентов с фармакорезистентной ФЭ общий балл КЖ по QOLIE-31 составил 44,3 [23;60] балла при наличии приступов в предыдущие три месяца и 56,8 [48,0;76,0] при их отсутствии [21].

При кластерном анализе с формированием кластеров со смешанной структурой эпилепсии общий балл QOLIE-31 варьировал от 50 [33;61] до 73 [55;78], при этом в кластере с наибольшим включением пациентов с симптоматической ФЭ балл был наименьшим (50 [33;61]). В этот кластер вошли пациенты с различными режимами терапии, включая политерапию, и пациенты с неэффективностью ПЭП [12].

Во всех проанализированных нами источниках оптимизация противозепилептической терапии приводит к улучшению КЖ. У пациентов, наблюдавшихся у неврологов без специализации в эпилептологии, с различными режимами и течением заболевания, оптимизация противозепилептической терапии привела к повышению общей оценки по шкале QOLIE-31 у пациентов с ФЭ на 7,68 баллов (от $35,32 \pm 3,21$, до $43,00 \pm 3,91$).

Разница по полу наблюдалась в обеих группах по отдельным показателям. Так, в группе ОКС женщины ниже, чем мужчины, оценивали свое КЖ по подшкалам эмоциональная сфера и беспокойство по приступам, но при этом давали более высокую оценку показателю общее качество жизни. В группе КБЗ-КВ женщины, в отличие от мужчин, ниже оценивали свое состояние по подшкалам эмоциональная сфера, беспокойство о приступах и социальная сфера. У женщин наблюдались несколько более низкие значения и итоговой оценки КЖ QOLIE-31 на 1 и 5 визите. Эти данные расходятся с полученными А.О. Хабибовой, согласно которым более высоко КЖ оценивали мужчины – общая оценка QOLIE-89 у них составила 66,6 баллов (у женщин – 60,2 балла) [33].

В целом, разницы в уровне КЖ в зависимости от возраста пациентов выявлено не было.

Шкала QOLIE-31 оказалась чувствительной к возникновению НЯ в ходе исследования: так, в обеих группах к 5 визиту достоверно более низкие значения подшкалы побочные эффекты регистрировались у пациентов, перенесших выраженные НЯ на фоне стартового режима терапии.

В группе ОКС итоговый балл и значения всех подшкал, кроме подшкалы побочные эффекты для частоты и подшкалы энергичность/усталость для тяжести приступов, имели статистически значимую отрицательную корреляционную связь средней или сильной степени с исходной частотой и тяжестью приступов. В группе КБЗ-КВ подобная зависимость была обнаружена для исходной частоты приступов – также для итогового балла и всех подшкал, за исключением подшкалы побочные эффекты.

Наблюдение пациентов 12 месяцев

Наблюдение в течение 12 месяцев продолжили несколько более половины участников в обеих группах: 51,3% (n=20) пациентов из группы ОКС и 54,3% (n=19) из группы КБЗ-КВ. По демографическим и клиническим характеристикам данные пациенты были схожи с участниками из основной группы наблюдения.

Показатели удержания на инициальной монотерапии у пациентов с катамнезом 12 месяцев составили 90% для ОКС и 84,2% для КБЗ-КВ. Динамика ИЭА была схожей при наблюдении в течение 6 и 12 месяцев. Так, через 1 год от начала исследования в группе ОКС усредненный ИЭА упал в 1,9 раз, суммарный – в 2,3 раза, ИЭА во время сна – в 2,3 раза, в группе КБЗ-КВ эти показатели уменьшились в 2,9, 3,9 и 2 раза соответственно. Более высокие значения усредненного ИЭА в группе ОКС наблюдались при наличии глиозных изменений ($p = 0,044$).

В группе ОКС более частые и тяжелые приступы были связаны как с худшей общей оценкой КЖ, так и худшими показателями по подшкале эмоциональная сфера. Более тяжелые приступы характеризовались худшим КЖ в социальной сфере.

В группе КБЗ-КВ более частые приступы в дебюте заболевания были связаны с более низким общим баллом КЖ и худшими значениями подшкал энергичность/усталость, беспокойство о приступах, эмоциональная сфера, социальная сфера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведено длительное сравнительное исследование эффективности и переносимости инициальной терапии ОКС и КБЗ-КВ у 74 пациентов взрослого возраста при впервые выявленной ФЭ с оценкой возможности использования количественной оценки ЭА для отслеживания динамики заболевания.

Эффективность ПЭП расценивалась как сокращение частоты приступов на 50% и более или их исчезновение. По результатам исследования среди пациентов с удовлетворительной переносимостью препарата ОКС оказался эффективен в 82,4%, а терапия КБЗ-КВ была эффективна в 85,2%.

Длительность исследования 6 месяцев позволила оценить интегральный показатель эффективности и переносимости терапии хронического заболевания – удержание на инициальной монотерапии ОКС и КБЗ-КВ 6 месяцев. Несмотря на более высокую эффективность КБЗ-КВ, показатель удержания монотерапии ОКС 6 месяцев был выше и составил 71,8% по сравнению с показателем удержания на монотерапии КБЗ-КВ 6 месяцев – 65,7%.

Терапия ОКС переносилась пациентами лучше, и отмена была произведена всего в 12,8% против 22,9% случаев в группе КБЗ-КВ. Причинами отмены служили нарушения внимания, развитие заторможенности, раздражительности, головной боли, депрессивных симптомов, кожной сыпи и тошноты.

С помощью специализированной шкалы побочных эффектов при приеме ПЭП SIDAED были определены значения суммарного балла, разграничивающие выраженные побочные эффекты, требующие отмены терапии, и побочные эффекты легкой и умеренной степени тяжести. Кроме того, было выявлено, что большинство случаев умеренной гипонатриемии сопровождалось повышением суммарного балла свыше 20, что позволяет заподозрить гипонатриемию при наборе 20 и более баллов по данной шкале.

Суммарный и усредненный ИЭА, которые рассчитывались при повторных ВЭЭГМ длительностью от 4 до 12 часов с обязательным исследованием сна, неуклонно снижались после начала терапии параллельно снижению частоты

приступов. Снижение усредненного ИЭА в 2,4 раза и в 2,3 раза в группе ОКС и КБЗ-КВ соответственно и суммарного ИЭА в 3,2 и 3,5 раз в группе ОКС и КБЗ-КВ соответственно отражает эффективность терапии и возможность использования этих показателей в качестве ее маркера динамики заболевания на фоне лечения.

Отсутствие выраженных различий между значениями ИЭА на визите 5 (через 6 месяцев) и на визите 6 (через 12 месяцев) отражает достаточную информативность данного показателя в первые полгода терапии, что позволяет не анализировать его в дальнейшем (при отсутствии коррекции терапии).

Оценка КЖ с помощью QOLIE-31 обратно коррелирует с частотой и тяжестью приступов в дебюте заболевания, чувствительна к развитию непереносимости терапии и улучшается при эффективной терапии ОКС или КБЗ-КВ.

ВЫВОДЫ

1. Окскарбазепин обладает эффективностью, сопоставимой с карбамазепином с контролируемым высвобождением. За 6 месяцев наблюдения в группе окскарбазепина частота достижения контроля над приступами (уменьшения их частоты на 50% и больше) составила 82,4% (n=28), уменьшения частоты приступов менее чем на 50% - 17,6% (n=6). В группе карбамазепина с контролируемым высвобождением эти показатели составили 85,2% (n=23) и 14,8% (n=4) соответственно.

2. Окскарбазепин проявил лучшую переносимость по сравнению с карбамазепином с контролируемым высвобождением. В группе окскарбазепина непереносимые нежелательные явления наблюдались в 12,8% (n=5) случаев, а в группе карбамазепина с контролируемым высвобождением – в 22,9% (n=8), включая один случай развития фармакодинамической аггравации. Медиана суммарного балла по шкале SIDAED (от 20 и более) позволяет заподозрить развитие гипонатриемии на фоне приема окскарбазепина и карбамазепина с контролируемым высвобождением.

3. Показатель удержания на инициальной монотерапии 6 месяцев был выше при лечении окскарбазепином и составил 71,8% (n=28), на инициальной монотерапии карбамазепином с контролируемым высвобождением активного вещества 6 месяцев он был равен 65,7% (n=23).

4. Качество жизни было сопоставимым в группах окскарбазепина и карбамазепина с контролируемым высвобождением активного вещества ($p>0,05$). Через 6 месяцев лечения общая оценка качества жизни по шкале QOLIE-31 возросла на 8,8 баллов в группе окскарбазепина и на 9,7 баллов в группе карбамазепина с контролируемым высвобождением активного вещества.

5. Суммарный ИЭА за 6 месяцев инициальной монотерапии снизился в 3,2 и в 3,5 раз, усредненный ИЭА – в 2,4 и 2,3 раза, ИЭА во время сна – в 2,3 и в 2 раза в группах окскарбазепина и ретардной формы карбамазепина соответственно, что отражает эффективность терапии и возможность использования данных показателей как объективных маркеров динамики заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Окскарбазепин рекомендуется к применению при фокальной эпилепсии у взрослых в качестве стартовой монотерапии, так как оказался сопоставимым по эффективности и лучшим по переносимости по сравнению с карбамазепином с контролируемым высвобождением активного вещества.

2. В практической работе рекомендуется использование самопросника SIDAED, позволяющего экономить время врача на приеме при оценке нежелательных явлений и заподозрить развитие симптомной гипонатриемии на фоне приема окскарбазепина и карбамазепина с контролируемым высвобождением при итоговом балле от 20 и выше.

3. Рекомендовано применение видео-ЭЭГ-мониторинга исходно и в динамике с использованием усредненного, суммарного ИЭА и ИЭА во время сна с целью объективизации эффективности терапии окскарбазепином и карбамазепином пролонгированного действия.

4. Применение опросника QOLIE-31 объективно отражает динамику качества жизни взрослых пациентов с фокальной эпилепсией на фоне монотерапии окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением, в связи с чем может быть рекомендован к использованию у данной категории пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
БТКП	–	билатеральные тонико-клонические приступы
ВОЗ	–	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПК	–	вальпроевая кислота
ВЭЭГМ	–	видео-ЭЭГ-мониторинг
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИЭА	–	индекс эпилептиформной активности
КБЗ	–	карбамазепин
КБЗ-КВ	–	карбамазепин с контролируемым высвобождением активного вещества
ЛЕВ	–	леветирацетам
МПЭЛ	–	Международная Противозэпилептическая Лига
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
НЯ	–	нежелательные явления
ОКС	–	окскарбазепин
ПЭП	–	противозэпилептический препарат
ФКД	–	фокальная кортикальная дисплазия
ФНТ	–	фенитоин
ФДА	–	фармакодинамическая аггравация
ФЭ	–	фокальная эпилепсия
ЦНС	–	центральная нервная система
ЭА	–	эпилептиформная активность
ЭР	–	эпилептические разряды
ЭЭГ	–	электроэнцефалография/электроэнцефалограмма
ААН	–	American Academy of Neurology (Американская Академия Неврологии)
CSWI	–	continuous spikes and waves during sleep (продолженная

		спайк-волновая активность в фазу медленного сна)
ESES	–	electrical status epilepticus during slow-wave sleep (электрический эпилептический статус в фазу медленного сна)
ILAE	–	International Lige Against Epilepsy (Международная Противозпилептическая Лига)
NHS3	–	The National Hospital Seizure Severity Scale (Национальная шкала оценки тяжести приступов)
NICE	–	The National Institute for Health and Care Excellence (Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании)
SANAD	–	The National Institute for Health and Care Excellence Standard And New Antiepileptic Drug (Исследование Стандартных и Новых Противозпилептических препаратов)
SIDAED	–	SIDe Effects of AntiEpileptic Drugs (Побочные эффекты противозпилептических препаратов)
SWI	–	spike-wave index (индекс спайк-волновой активности)
QOLIE-31	–	Quality of Life in patients with Epilepsy-31 (Опросник качества жизни у пациентов с эпилепсией-31)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян, Г. Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения/ Г.Н. Авакян// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2014. - №6(4) - С. 46–49.
2. Авакян, Г.Н. Эпидемиология эпилепсии и оптимизация медикаментозной терапии фокальных эпилепсий/ Г.Н. Авакян// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2014. - №6(5) - С. 3-5.
3. Ажигова, А.М. Монотерапия окскарбазепином и карбамазепином с контролируемым высвобождением активного вещества впервые выявленной фокальной эпилепсией у взрослых (открытое сравнительное исследование)/ А.М. Ажигова, П.Н. Власов// Медицинский алфавит. – 2023. - №2. – С. 44–51.
4. Белоусова, Е. Д. Эффективность и безопасность монотерапии трилепталом (окскарбазепин) у детей и подростков/ Е.Д. Белоусова, К.Ю. Мухин, Н.А. Ермоленко и др.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – №5 – С. 45-50.
5. Бурд, С.Г. Изучение эффективности и безопасности моно- и комбинированной терапии эпилепсии окскарбазепином у взрослых/С.Г. Бурд, Л.Ю. Глухова, О.Л. Бадалян//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2010. - №110(6). - С.66-69.
6. Власов, П.Н. Фокальные эпилепсии: выбор противоэпилептических препаратов у взрослых в поликлинических условиях/ П.Н. Власов// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. -Спецвыпуск 1 – С. 4–10.
7. Власов, П.Н. Специфика комплексной реабилитации больных эпилепсией женщин/ П.Н. Власов, И.А. Жидкова, А.О. Хабибова// Актуальные

вопросы медицинской нейрореабилитации (Тезисы докладов). – Москва. – 1996. – С. 133-134.

8. Власов, П. Н. Эффективность терапии эпилепсии у взрослых до и после ее коррекции эпилептологом/ П.Н. Власов, Н.В. Орехова// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2010. - №3. – С. 6-11.

9. Егорова, Н.В. Лечение эпилепсии: изучение причин возникновения псевдорезистентности/ Н.В. Егорова, Н.Н. Маслова// Бюллетень сибирской медицины. – 2008. - №7(5-1). – С. 132-134.

10. Ерошина, Е.С. Височная эпилепсия. Медицинская реабилитация и качество жизни больных: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.13 / Ерошина Екатерина Сергеевна. – СПб., 2004. –24 с.

11. Зенков, Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии): руководство для врачей /Л.Р. Зенков// Москва: МИА. - 2010. - (2-е изд.). – 405 С.

12. Зорин, Р.А. Гетерогенность больных эпилепсией по психологическим характеристикам, качеству жизни и реакции на противосудорожную терапию/ Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. - Спецвыпуск 1. – Р. 58–63.

13. Зорин, Р.А. Системные психолого-поведенческие характеристики у больных эпилепсией с различным течением заболевания/ Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, М.М. Лапкин// Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – №26(3). – С. 31-37.

14. Иноземцева, О.С. Качество жизни у взрослых больных криптогенной эпилепсией: дисс... канд. мед. наук: 14.00.11 / Ольга Сергеевна Иноземцева. – М., 2018. – 127с.
15. Карлов, В.А. Терапия окскарбазепином впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности/ В.А. Карлов, А.Б. Кожокару, П.Н. Власов и др.// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2020а. - Т.12. - №3. - С. 137- 146.
16. Карлов, В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. / В. А. Карлов. – Москва: БИНОМ-Пресс, 2019. – 896 с.
17. Карлов, В.А. Феномен фармакодинамической аггравации при применении блокаторов натриевых каналов у пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией/ В.А. Карлов, П.Н. Власов, А.М. Ажигова и соавт.// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. - №13(4). – С. 43–51.
18. Карлов, В.А. Эффективность и переносимость терапии пролонгированным карбамазепином впервые выявленной фокальной эпилепсии у взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности/ В.А. Карлов, П.Н. Власов, А.Б. Кожокару, А.С. Орлова// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2021. - Т.121. - №3. - С. 31-38.
19. Карлов, В.А. Качество жизни больных эпилепсией/ В.А. Карлов, А.О. Хабибова, П.Н. Власов// В сб. Современные методы диагностики и лечения эпилепсии г. Смоленск. – 1997. – С. 70.
20. Кожокару, А. Б. Индекс эпилептиформной активности в оценке эффективности лечения эпилептической энцефалопатии/ А. Б. Кожокару// Журнал

неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2019. — Т. 119. - №10. — С. 121-126.

21. Малышев, С.М. Качество жизни и его детерминанты у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией/ С.М. Малышев, Т.М. Алексеева// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2020. - №12(4). – Р. 216–225.

22. Меликян, Э.Г. Исследование качества жизни больных эпилепсией пожилого возраста с помощью специальных опросников/ Э.Г. Меликян, Л.Е. Мильчакова, А.В. Лебедева, А.Б. Гехт // Клиническая геронтология. - 2010. - №9-10.

23. Мережко, И.П. Аффективные нарушения у больных эпилепсией в рамках фармакотерапевтического процесса/ И.П. Мережко, Н.В. Маслова// Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. - №4(5). – С. 636.

24. Мильчакова, Л.Е. Эпилепсия в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13 / Мильчакова Лариса Евгеньевна. – М., 2008. – 238 с.

25. Миронов, М. Б. Аггравация эпилептического негативного миоклонуса у детей при назначении карбамазепина и окскарбазепина/ М. Б. Миронов, К. Ю. Мухин, В. С. Какаулина// Фарматека. – 2012. - №1(234). – С. 67-71.

26. Морозова, О.С. Влияние современных антиэпилептических препаратов на качество жизни эпилепсией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. -М., 2009. - 24с.

27. Мухин, К.Ю. Сравнительная эффективность и переносимость монотерапии Депакином хроносфера, препаратами группы карбамазепина

продолженного действия и окскарбазепином при симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии (Исследование института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки)/К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, Р.А. Бородин, Л.Н. Мухина//Русский журнал детской неврологии. - 2015. - №10(1). - С.4-15.

28. Нурмухаметова, С.Р. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в г. Стерлитамак: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.11/ Нурмухаметова Светлана Рафаиловна. – М., 2013. - 161 с.

29. Петрухин, А.С. Оценка эффективности, переносимости и безопасности монотерапии Трилепталом® у детей с фокальными формами эпилепсии. Проспективное открытое многоцентровое 24-недельное исследование/ А.С. Петрухин, К.В. Воронкова, Е.Д. Белоусова и соавт.// Русский журнал детской неврологии. – 2009. - №1. – С. 12-25.

30. Пушкарь, Т.Н. Инициальная терапия окскарбазепином при впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых/ Т.Н. Пушкарь, А.М. Ажигова, П.Н. Власов, А.Б. Кожокару// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. - №13(3). – Р. 67-74.

31. Соколова, Л.В. Сравнение эффективности трилептала (окскарбазепин) и карбамазепина при лечении височной эпилепсии/ Л.В. Соколова, В.В. Калинин, Е.В. Железнова и соавт.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. - №108(S2). – С. 63-78.

32. Трунова, Е.В. Качество жизни больных эпилепсией при различных вариантах противосудорожной терапии: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.05/ Трунова Елена Викторовна. – М., 2009. - 169с.

33. Хабибова, А.О. Качество жизни взрослых больных парциальной эпилепсией: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Хабибова Амина Омаровна. М., 1998. - 123 с.
34. Шалькевич, Л.В. Окскарбазепин в стартовом лечении эпилепсии у детей/ Л.В. Шалькевич// Медицинские новости. – 2021. - №6. – С. 46-50.
35. Allers, K. The economic impact of epilepsy: a systematic review/ K. Allers, B.M. Essue, M.L. Hackett, et al.// BMC Neurol. – 2015. – №15 – P. 245.
36. Annegers, J.F. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy/ J.F. Annegers, W.A. Hauser, L.R. Elveback// Epilepsia. – 1979. - №20(6). – P. 729-37.
37. Beghi, E. Prognosis of Epilepsy in Newly Referred Patients: A Multicenter Prospective Study/ E. Beghi, G. Tognoni// Epilepsia. – 1988. - №29(3). – P. 236–243.
38. Berghuis, B. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy/ B. Berghuis, J. van der Palen, G.-J. de Haan, et al.// Epilepsia. – 2017. - №58(7). – P. 1227–1233.
39. Beydoun, A. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy/ A. Beydoun, S. DuPont, D. Zhou, et al.// Seizure. – 2020. - №83. – P. 251-263.
40. Bill, P.A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy/ P.A. Bill, U. Vigonius, H. Pohlmann, et al.// Epilepsy Res. – 1997. - No27(3). – P. 195–204.
41. Britton, J. W. Significance of the EEG and Epileptiform Abnormalities in Antiepileptic Drug Discontinuance/ J.W. Britton// Journal of Clinical Neurophysiology. – 2010. - №27(4). – P. 249–254.

42. Brodie, M.J. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy/M.J. Brodie, S.J. Barry, G.A. Bamagous et al.//Neurology. - 2012. - №78(20). - P.1548–1554.
43. Camfield, P. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children/ P. Camfield, C. Camfield// Epileptic Disord. – 2015. - №17(2) – P. 117-23.
44. Campos, M.S. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses/ M.S. Campos, L.R. Ayres, M.R. Morelo, et al.// Pharmacotherapy. – 2016. – №36(12) – P. 1255-1271.
45. Cascino, G. D. Video-EEG Monitoring in Adults/ Cascino G.D.// Epilepsia. – 2002. - №43. – P. 80–93.
46. Christe, W. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy/ W. Christe, G. Krämer, U. Vigonius, et al.// Epilepsy Res. – 1997. - №26(3). – P. 451-60.
47. Cockerell, O. C. Prognosis of Epilepsy: A Review and Further Analysis of the First Nine Years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a Prospective Population-Based Study/ O.C. Cockerell, A.L. Johnson, J.W.A.S. Sander, S.D. Shorvon// Epilepsia. – 1997. - №38(1). – P. 31–46.
48. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: a multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy/ Collaborative Group for the Study of Epilepsy// Epilepsia. – 1992. - №33(1). – P. 45-51.

49. Dam, M. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy/ M. Dam, R. Ekberg, Y. Løyning, et al.// *Epilepsy Res.* – 1989. - №3(1). - 70-6.
50. Dogan, E.A. Efficacy, tolerability, and side effects of oxcarbazepine monotherapy: a prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy/ E.A. Dogan, B.E. Usta, R. Bilgen, et al.// *Epilepsy Behav.* – 2008. - №13(1). – P. 156-61.
51. Duncan, J.S. Antiepileptic Drugs and the Electroencephalogram / J.S. Duncan. // *Epilepsia.* – 1987. - №28(3). – P. 259–266.
52. Engel, J. Jr. Epilepsy biomarkers/ J.Jr. Engel, A. Pitkänen, J.A. Loeb, et al.// *Epilepsia.* – 2013. - №54 Suppl 4(0 4). – P. 61-9.
53. Fattore, C. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy/ C. Fattore, C. Boniver, G. Capovilla, et al.// *Epilepsia.* – 2011. - №52(4). – P. 802-9.
54. Feksi, T.A. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya/ A.T. Feksi, J. Kaamugisha, J.W.A. Sander, et al.// *The Lancet.* – 1991. - №337(8738). – P. 406–409.
55. Fiest, K.M. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies/ K.M. Fiest, K.M. Sauro, S. Wiebe, et al.// *Neurology.* – 2017. - №88(3) – P. 296-303.
56. Fisher, R.S. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and

Terminology/ R.S. Fisher, J.H. Cross, J.A. French, et al.// *Epilepsia*. – 2017. - №58(4) – P. 522-530.

57. Franzoni, E. Prospective study on long-term treatment with oxcarbazepine in pediatric epilepsy/ E. Franzoni, V. Gentile, A. Pellicciari, et al.// *J Neurol*. – 2009. - №256(9). – P. 1527-32.

58. Gajjar, B.M. The pattern of adverse drug events to antiepileptic drugs: A crosssectional study at a tertiary care teaching hospital/ B.M. Gajjar, A.M. Shah, P.M. Patel// *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. – 2016. - №6(6). – P. 616-621.

59. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016/ GBD 2016 Neurology Collaborators.// *Lancet Neurol*. – 2019. - №18(5) – P. 459-480.

60. Giussani, G. Antiepileptic drug discontinuation by people with epilepsy in the general population/ G. Giussani, E. Bianchi, V. Canelli, et al.// *Epilepsia*. – 2017. - №58(9). – P. 1524-1532.

61. Glauser, T.A. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy/ T.A. Glauser // *Pharmacotherapy*. – 2001. - №21(8). – P. 904—919

62. Glauser, T. ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes/ T. Glauser, E. Ben-Menachem, B. Bourgeois, et al.// *Epilepsia*. – 2013. – №54(3) – P. 551-63.

63. Gobbi, G. Prospective study of first-line vigabatrin monotherapy in childhood partial epilepsies/ G. Gobbi, A. Pini, G. Bertani, et al.// *Epilepsy Res.* – 1999. - №35(1). – P. 29-37.
64. Goodridge, D. M. (1983). Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis/ D. M. Goodridge, S. D. Shorvon// *BMJ.* – 1983. - №287(6393). – P. 645–647.
65. Hauser, W.A. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984/ W.A. Hauser, J.F. Annegers, L.T. Kurland// *Epilepsia.* - 1993. - №34(3) – P. 453-68.
66. Hitiris, N. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy/ Hitiris, N., R. Mohanraj, J. Norrie, et al.// *Epilepsy Research.* – 2007. - №75(2-3). – P. 192–196.
67. Houtkooper, M.A. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine?/ M.A. Houtkooper, A. Lammertsma, J.W. Meyer, et al.// *Epilepsia.* – 1987. - №28(6). – P. 693-8.
68. Kanner, A.M. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society/ A.M. Kanner, E. Ashman E, D. Gloss, et al.// *Neurology.* 2018. - №91(2) – P. 74-81.
69. Karceski, S. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005/ S. Karceski, M.J. Morrell, D. Carpenter// *Epilepsy Behav.* – 2005. - №7 Suppl 1. – P. 1-64; quiz P. 65-7.

70. Kim, Y.-S. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia/ Y.-S. Kim, D. W. Kim, K.-H. Jung, et al.// *Seizure*. – 2014. - №23(3). – P. 208–212.
71. Krumholz, A. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society/A. Krumholz, S. Wiebe, G.S. Gronseth, et al.// *Neurology*. – 2015. - №84(16). – P. 1705-1713.
72. Kwan, P. Early identification of refractory epilepsy./P. Kwan, M.J. Brodie// *N Engl J Med*. - 2000. - №342(5) - P. 314-9.
73. MacDonald, B.K. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures/ B. K. MacDonald, A. L. Johnson, D. M. Goodridge, et al.//*Annals of Neurology*. – 2000. - №48(6). – P. 833–841.
74. Marciani, M.G. EEG changes induced by carbamazepine therapy at rest and during mental processes/ M.G. Marciani, G.L. Gigli, M.C. Maschio, et al.// *Ital J Neurol Sci*. – 1992. - №13(9). – P. 729-33.
75. Marson, A.G. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial/ A.G. Marson, A.M. Al-Kharusi, M. Alwaidh, et al.// *Lancet*. – 2007. - №369(9566). – P. 1000-15.
76. Mohanraj, R. Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies/ R. Mohanraj, M. J. Brodie// *Seizure*. – 2005. - №14(5). – P. 318–323.
77. Moshé, S.L. Epilepsy: new advances/ S.L. Moshé, S.L., E. Perucca, P. Ryvlin, T. Tomson// *Lancet*. – 2015. - №385(9971) – P. 884-98.

78. National Guideline Centre (UK). Evidence review: Diagnosis of epilepsies: Epilepsies in children, young people and adults: diagnosis and management: Evidence review 3. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Apr.
79. Nielsen, O. A. Oxcarbazepine-induced hyponatremia, a cross-sectional study/ O. A. Nielsen, A. C. Johannessen, B. Bardrum// *Epilepsy research*. – 1988. - №2(4). – P. 269-271.
80. Novartis, data on file, 1998
81. Patry, G. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases/ G. Patry, S. Lyagoubi, C.A. Tassinari// *Arch Neurol*. - 1971. - №24(3). – P. 242-52.
82. Pauletto, G. Epilepsy Study Group. Oxcarbazepine reduces seizure frequency in a high proportion of patients with both newly diagnosed and refractory partial seizures in clinical practice/ G. Pauletto, P. Bergonzi, Triveneto Epilepsy Study Group// *Seizure*. – 2006. - №15(3). – P. 150-5.
83. Pendlebury, S. C. Hyponatraemia during oxcarbazepine therapy/ S.C. Pendlebury, D.K. Moses, M.J. Eadie// *Human toxicology*. – 1989. - №8(5). – P. 337-344.
84. Renneboog, B. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits/ B. Renneboog, W. Musch, X. Vandemergel, et al.// *Am J Med*. - 2006. - №119(1). – P. 71.e1-8.
85. Rocamora, R. Levetiracetam reduces frequency and duration of epileptic activity in patients with refractory primary generalized epilepsy/ R. Rocamora, K. Wagner, A. Schulze-Bonhage// *Seizure*. – 2006. - №15(6). – P. 428-33.

86. Rodin, E.A. The effects of carbamazepine on patients with psychomotor epilepsy: results of a double-blind study/ E.A. Rodin, C.S. Rim, P.M. Rennick// *Epilepsia*. – 1974. - №15(4). – P. 547-61.
87. Rosati, A. Intractable temporal lobe epilepsy with rare spikes is less severe than with frequent spikes/ A. Rosati, Y. Aghakhani, A. Bernasconi, et al.// *Neurology*. – 2003. - №60(8). – P.1290–1295.
88. Sachdeo, R. Safety and efficacy of oxcarbazepine 1200 mg/day in patients with recent onset partial epilepsy/ R. Sachdeo// *Neurology*. – 1999. - №52(2). - A391.
89. Scheffer, I.E. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology/ I.E. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla, et al.// *Epilepsia*. – 2017. - №58(4) – P. 512-521.
90. Sharma, S. The safety of treating newly diagnosed epilepsy/ S. Sharma, P. Kwan// *Expert Opin Drug Saf*. – 2019. - №18(4). – P. 273-283.
91. Sillanpää, M. Remission of Seizures and Predictors of Intractability in Long-Term Follow-Up/ M. Sillanpää// *Epilepsia*. – 1993. - №34(5). – P. 930–936.
92. Sillanpää, M. Seizure clustering during drug treatment affects seizure outcome and mortality of childhood-onset epilepsy/ M. Sillanpää, D. Schmidt// *Brain*. – 2008. - №131(4). – P. 938–944.
93. Sirén, A. Beneficial effects of antiepileptic medication on absence seizures and cognitive functioning in children/ A. Sirén, A. Kylliäinen, M. Tenhunen, et al.// *Epilepsy Behav*. – 2007. - №11(1). – P. 85-91.

94. Specchio, N. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy/ N. Specchio, G. Boero, R. Michelucci, et al.// *Epilepsia*. – 2008. - №49(4). – P. 663-9.
95. Stefan, H. Intensive follow-up monitoring in patients with once daily evening administration of sodium valproate/ H. Stefan, W. Burr, H. Fichsel, et al.// *Epilepsia*. – 1984. - №25(2). – P. 152-60.
96. Stephen, L.J. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment?/ L.J. Stephen, P. Kwan, M.J. Brodie// *Epilepsia*. – 2001. - №42(3). – P. 357-62.
97. Stephen, L.J. Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy/ L.J. Stephen, K. Kelly, R. Mohanraj, M.J. Brodie// *Epilepsy Behav.* – 2006. - №8(2). – P. 434-7.
98. Sultana, B. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis/ B. Sultana, M.A. Panzini, A. Veilleux Carpentier, et al.// *Neurology*. – 2021. – №96(17). – P. 805-817.
99. Tang, L. Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: A meta-analysis/ L. Tang, Z. Xiao// *Clinical Neurophysiology*. – 2017. - №128(2). – P. 297–302.
100. Tassinari, C.A. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep/ C.A. Tassinari, G. Rubboli// *Epilepsia*. – 2006. - №47 Suppl 2. – P. 40-3.

101. Tzitiridou, M. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation/ M. Tzitiridou, T. Panou, G. Ramantani, et al. // *Epilepsy & behavior: E&B.* – 2005. - №7(3). – P. 458–467.

102. Uijl, SG. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs/ S.G. Uijl, C.S. Uiterwaal, A.P. Aldenkamp, et al.// *Seizure.* – 2006. - №15(4). – P. 242-8.

103. Wilkus, R.J. Carbamazepine and the electroencephalogram of epileptics: a double blind study in comparison to phenytoin/ R.J. Wilkus, C.B. Dodrill, A.S. Troupin// *Epilepsia.* – 1978. - №19(3). – P. 283-91.