

*На правах рукописи*

**АЖИГОВА АСЯ МАГОМЕТОВНА**

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

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**ВЛАСОВ Павел Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**МАСЛОВА Наталья Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии, заведующая кафедрой

**ЗОРИН Роман Александрович** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области

Защита состоится « 21 » февраля 2024 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.08 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4, стр. 7 (помещение кафедры истории медицины)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте: <https://dissov.msmsu-portal.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.016.08,  
кандидат медицинских наук, доцент

**ХОХЛОВА Татьяна Юрьевна**

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Эффективная лекарственная терапия позволяет достигнуть долгосрочной ремиссии почти у 70% пациентов с эпилепсией вскоре после начала лечения с использованием одного противоэпилептического препарата (ПЭП) (Карлов В.А., 2019), при этом у детей и взрослых с эпилепсией, по возможности, лечение должно проводиться одним ПЭП (NICE Clinical Guidelines, 2022). 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 (Карлов В.А., 2019, Sultana B. et al., 2021). «Неблагоприятное» течение эпилепсии сопровождается большей выраженностью депрессии, тревожности, агрессии, большей интроверсией, снижением показателей пластичности, темпа деятельности (Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М., 2016).

Окскарбазепин (ОКС) является относительно новым ПЭП. 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 месяца и старше, а также при тонико-клонических приступах у детей в возрасте от 2 лет и старше (Белоусова Е. Д. и соавт., 2010). В соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической лиги от 2013 года, ОКС входит в группу ПЭП третьей линии (уровень исследований C) в терапии фокальной эпилепсии (ФЭ) у взрослых и является препаратом выбора в терапии ФЭ у детей (Glauser T., et al., 2013). В настоящее время считается, что современные ПЭП (ОКС, леветирацетам, ламотриджин, лакосамид и топирамат) могут рассматриваться в качестве препаратов монотерапии ФЭ, так как их эффективность, по данным исследований, сопоставима с эффективностью ранее разработанных препаратов (карбамазепин (КБЗ), фенитоина, клобазама и вальпроевой кислоты), однако переносимость лучше (Campos M.S. et al., 2016, Marson A.G. et al., 2007). 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. (Мережко И.П., Маслова Н.В., 2014). 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 (Егорова Н.В., Маслова Н.Н., 2008).

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 (Белоусова Е.Д. и соавт., 2010; Мухин К.Ю. и соавт., 2015; Бурд С.Г. и соавт., 2010; Шалькевич Л.В., 2021; Петрухин А.С. и соавт., 2009; Соколова Л.В. и соавт., 2008; Миронов М.Б. и соавт., 2012), 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).

Согласно заключению Американской академии неврологии и Американского эпилептологического общества, сведения об эффективности ОКС в терапии впервые выявленной эпилепсии у взрослых по результатам исследований высокого качества отсутствуют (Kanner A. M., et al., 2018). 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 (Glauser T.A., 2001), 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. (Карлов В. А. и соавт., 2020, Карлов В. А. и соавт., 2021).

**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 самоопросника 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 клиничко-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.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Результаты диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки); пунктам 13, 19 и 20 направлений исследования.

#### **Связь работы с научными программами, планами**

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с научно - исследовательской программой кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России «**Клинико-инструментальные методы диагностики, лечения и профилактики скрытых и развивающихся стадий церебро-васкулярных заболеваний**» (государственная регистрация № 115112610037).

Тема диссертационного исследования рекомендована к выполнению и утверждена на заседании ученого совета лечебного факультета (протокол №9 от 11 мая 2021 г.).

Клинические исследования в рамках диссертационной работы одобрены этическим комитетом (протокол №01-21 Межвузовского Комитета по этике от 28.01.2021).

#### **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.

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Степень достоверности результатов определяется количеством обследованных

пациентов, применением современных методов исследования и адекватной статистической обработкой полученных данных.

### **Апробация результатов исследования**

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 противэпилептической 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 ФЭ.

### **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 67 зарубежных источников и 3 публикации автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

## **2. МАТЕРИАЛЫ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основой диссертационной работы стали характеристики впервые выявленной ФЭ у взрослых пациентов на фоне инициальной монотерапии ОКС и КБЗ с контролируемым

высвобождением активного вещества (КБЗ-КВ), полученные в ходе проспективного исследования, проводившегося с 2020 по 2023 год. Клиническая и лабораторная часть работы выполнялась на базе ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и ГКБ №29 им. Н. Э. Баумана, инструментальная часть – на базе ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

### **2.1. Общий дизайн и методология исследования**

В исследование вошло 74 взрослых пациента 18-81 года с диагнозом впервые установленной, прежде нелеченой ФЭ. В группу ОКС вошло 39 (52,7%) пациентов, в группу КБЗ-КВ – 35 (47,3%). 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. *Критериями включения* явились: впервые выявленная ФЭ, информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии невключения*: неподтвержденный диагноз эпилепсии и неэпилептические приступы, отсутствие эпилептических приступов (медикаментозная/спонтанная ремиссия), возраст-зависимые эпилепсии, тяжелая соматическая патология, декомпенсация хронических заболеваний, онкологические, в том числе нейроонкологические, заболевания, беременность и лактация, отказ от участия в исследовании. *Критерии исключения*: низкая приверженность к лечению, наступившая беременность, отказ от дальнейшего участия в исследовании. Период наблюдения составил 6 месяцев. Участники проходили 5 контрольных посещений врача (исходное, через 1, 2, 3 и 6 месяцев от начала лечения). Часть пациентов наблюдалась в течение 12 месяцев с 6 контрольным визитом. Исходно определялись тип (согласно классификации эпилепсии Международной Противоэпилептической Лиги (International League Against Epilepsy – ILAE) 2017 г.), частота (редкие, частые, очень частые), кратность (единичные, повторные и статус приступов) приступов и их тяжесть (с помощью шкалы NHS3 (The National Hospital Seizure Severity Scale – Национальная шкала оценки тяжести приступов)). Проводились лабораторное, нейровизуализационное исследования, видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГМ). После установления формы и этиологии эпилепсии назначался ОКС или КБЗ-КВ. На визитах 2-5 (2-6) оценивалась эффективность и переносимость терапии, качество жизни (КЖ), проводился ВЭЭГМ.

### **2.2. Оценка эффективности терапии**

Для оценки эффективности терапии были выделены редкие (<1 в месяц), частые (1-4 в месяц) и очень частые приступы (>4 в месяц). При достижении контроля над приступами (их исчезновении или уменьшении частоты >50%) терапия считалась эффективной, при снижении частоты приступов <50% – недостаточно эффективной. При учащении или

появлении нового типа приступов на фоне введения или увеличения дозы препарата диагностировалась фармакодинамическая аггравация (ФДА).

### **2.3. Показатель удержания на терапии**

По итогу основного периода наблюдения оценивался показатель «удержания на монотерапии», устанавливаемый по количеству участников исследования, продолжавших получать инициальную монотерапию через 6 месяцев от начала наблюдения.

### **2.4. Переносимость терапии**

Переносимость терапии оценивалась клинически и с помощью шкалы SIDAED (Side effects in AED treatment scale – Побочные эффекты противосудорожных препаратов). При плохой переносимости препаратов дополнительно проводились лабораторные исследования.

### **2.5. Нейровизуализационные методы исследования**

Всем пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на аппаратах фирмы «Philips» с величиной магнитной индукции 1, 1,5 или 3 Тесла, в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях, в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, T2 d-f, с толщиной среза 1, 3 и 5 мм. При подозрении на височную форму эпилепсии проводилось МРТ по эпилептологическому протоколу (с дополнительной визуализацией в режимах T2 и T2 d-f с толщиной среза 2 мм в плоскостях, перпендикулярной и параллельной длинной оси гиппокампа).

### **2.6. Видео-ЭЭГ мониторинг**

Всем пациентам при каждом посещении проводился ВЭЭГМ. Таким образом, всего было выполнено и проанализировано 409 ВЭЭГМ длительностью 4-12 часов.

ВЭЭГМ выполнялся в бодрствовании и во сне, а также при стандартных активирующих пробах, на электроэнцефалографе «Nicolet EEG» фирмы «Nicolet Biomedical» по международной схеме «10-20». Оценивались характер и локализация патологической эпилептиформной и неэпилептиформной активности, в частности, морфология и количество эпилептиформных разрядов. Усредненный ИЭА рассчитывался как соотношение количества эпилептиформных разрядов за всё время исследования к длительности исследования в минутах, умноженное на 100. ИЭА до сна, во сне, после сна и во время фрагментарных пробуждений оценивались как соотношение количества эпилептиформных разрядов к продолжительности соответствующей стадии исследования, умноженное на 100, а сумма данных ИЭА составляла суммарный ИЭА.

### **2.7. Лабораторные методы исследования**

Всем пациентам исходно и в последующем при непереносимости терапии проводились клинический (на «Гематологическом анализаторе РЕ-6000») и биохимический

анализ крови (на «Полуавтоматическом биохимическом анализаторе Торус 1200»), общий анализ мочи (на аппарате «Uritek 720 Plus»). Все анализы выполнялись в день забора образцов.

### **2.8. Оценка качества жизни**

Оценка КЖ проводилась с помощью шкалы QOLIE-31 (Quality of life in epilepsy-31 inventory – Опросник качества жизни при эпилепсии-31) по семи подшкалам, оценивающим общее качество жизни, беспокойство о приступах, эмоциональную сферу, социальную сферу, когнитивные функции, побочные эффекты, энергичность/усталость.

### **2.9. Статистическая обработка данных**

Хранение и систематизация данных проводилась в программе Microsoft Office Excel 2016. Для статистической обработки результатов применяли программный пакет Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные переменные представлялись как средняя и стандартное отклонение при нормальном распределении и как медиана и межквартильный размах при распределении, отличном от нормального. Категориальные и порядковые переменные описывались частотой и долями в процентах. Для сравнения выборок использовались критерии Манна-Уитни, Краскелла-Уоллеса, Фридмана. Для сравнения групп по качественным переменным использовался критерий хи-квадрат Пирсона и Q-критерий Кохрена. С целью определения значимых корреляций для данных с распределением, отличающимся от нормального, был использован корреляционный анализ по методу Спирмена. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

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

Группы ОКС и КБЗ-КВ были сопоставимы по полу, возрасту участников, а также по форме эпилепсии ( $p > 0,05$ ). Демографическая характеристика и структура пациентов обеих групп по форме эпилепсии представлена в таблице 1.

Частота МР-негативных форм эпилепсии составила 53,8% ( $n=21$ ) случаев в группе ОКС и 65,7% ( $n=23$ ) случаев в группе КБЗ-КВ и была сопоставимой в обеих группах ( $p=0,299$ ). В группе ОКС статистически достоверно чаще регистрировались постинсультные или посттравматические глиозные изменения (38,5%;  $n=15$ ) ( $p=0,034$ ). Другими структурными находками в группе ОКС явились: кавернома (2,6%;  $n=1$ ), склероз гиппокампа (2,6%;  $n=1$ ), гетеротопия серого вещества (2,6%;  $n=1$ ). В группе КБЗ-КВ при МРТ были выявлены 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).

Таблица 1. Демографическая характеристика 74 пациентов в группах ОКС и КБЗ-КВ

| Характеристика   | Всего        |      | ОКС        |      | КБЗ-КВ     |      |
|------------------|--------------|------|------------|------|------------|------|
|                  | n            | %    | n          | %    | n          | %    |
| Число пациентов  | 74           | 100  | 39         | 52,7 | 35         | 47,3 |
| Мужчины          | 42           | 56,8 | 20         | 51,3 | 22         | 62,9 |
| Женщины          | 32           | 43,2 | 19         | 48,7 | 13         | 37,1 |
| Возраст (лет)    | 43 [32;59,5] |      | 41 [26;61] |      | 43 [32;60] |      |
| Форма эпилепсии: |              |      |            |      |            |      |
| - височная       | 39 (52,7%)   |      | 24 (61,5%) |      | 15 (42,9%) |      |
| - лобная         | 23 (31,1%)   |      | 12 (30,8%) |      | 11 (31,4%) |      |
| - теменная       | 8 (10,8%)    |      | 2 (5,1%)   |      | 6 (17,1%)  |      |
| - затылочная     | 4 (5,4%)     |      | 1 (2,6%)   |      | 3 (8,6%)   |      |

Эпилептические приступы до начала лечения регистрировались у всех участников исследования. Большинство пациентов страдали от частых (возникающих с частотой 1-4 приступа/мес) или очень частых приступов (более 4 приступов/мес) – их доля составила 76,9% (n=30) и 85,7% (n=30) в группах ОКС и КБЗ-КВ соответственно. По кратности приступы были одиночными приблизительно в двух трети случаев (в группе ОКС – у 66,7% (n=26), в группе КБЗ-КВ – у 68,6% (n=24) пациентов). Медиана тяжести приступов по шкале NHS3 составила в группе ОКС – 20 [18;23] баллов, в группе КБЗ-КВ – 19 [13;23] баллов.

Пациенты были поделены на группы в зависимости от принимаемой дозы препарата (рисунок 1).

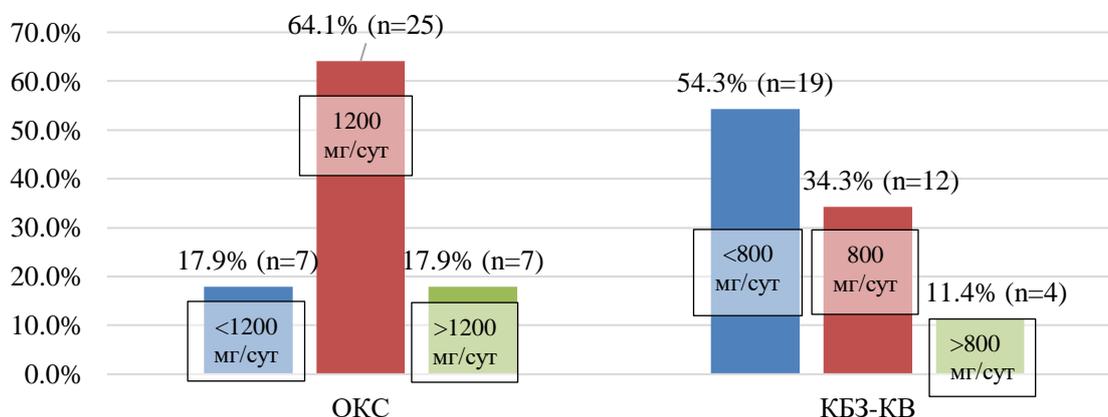
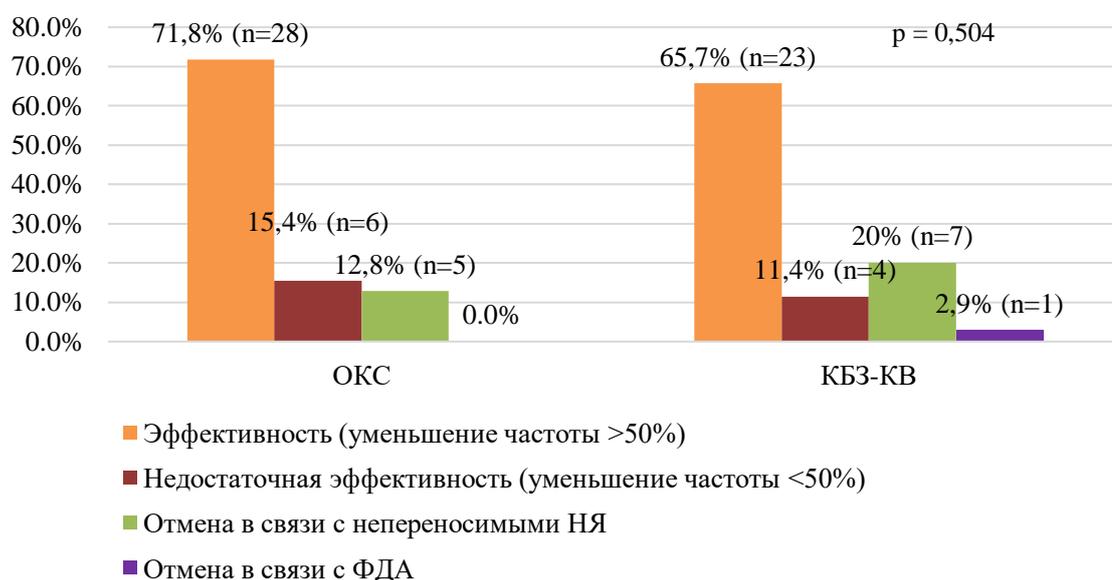


Рисунок 1 – Подгруппы пациентов в зависимости от суточной дозы ОКС и КБЗ-КВ.

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.

### 3.2. Эффективность инициальной монотерапии

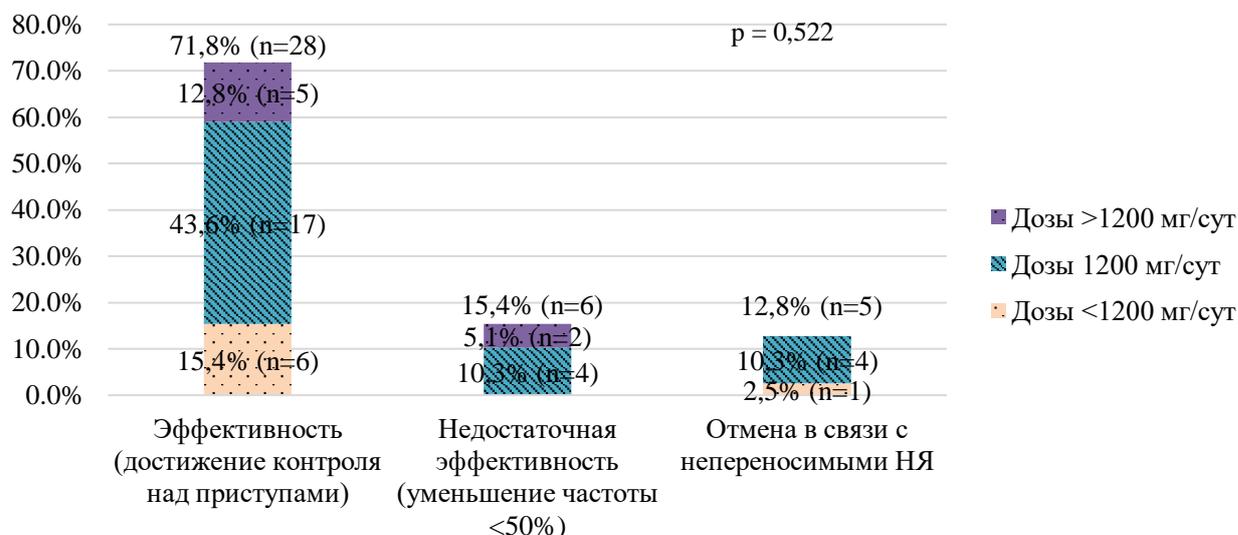
Эффективность терапии оценивалась по динамике эпилептических приступов после назначения инициальной терапии. Результаты стартовой терапии в группах ОКС и КБЗ-КВ представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2** – Клинические результаты применения монотерапии ОКС и КБЗ-КВ за 6 месяцев.

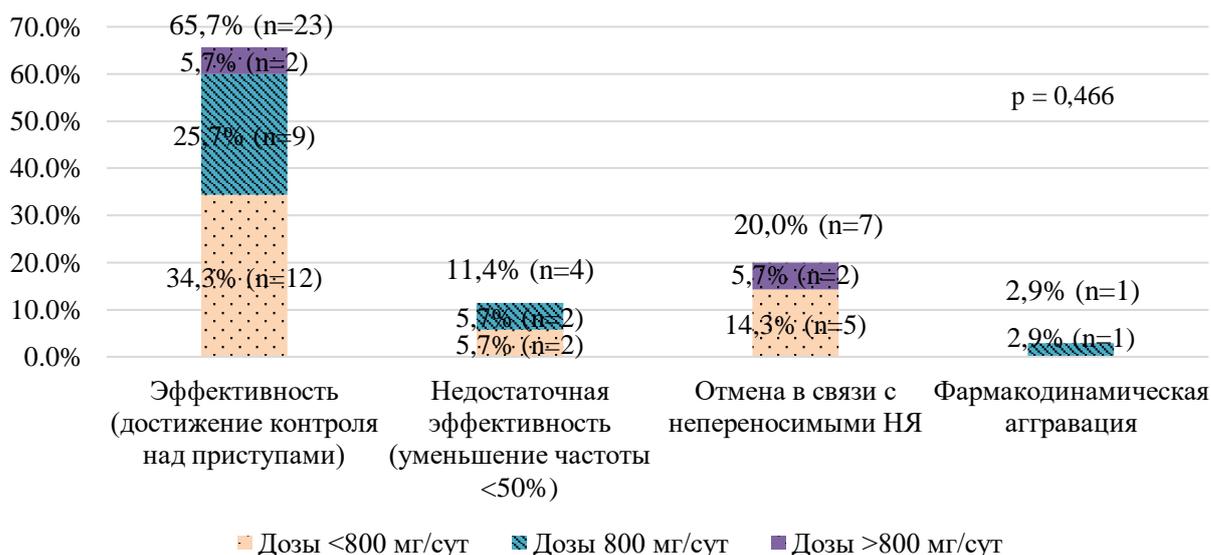
Как видно из рисунка, ОКС оказался эффективным у 71,8% (n=28) участников, недостаточно эффективным – у 15,4% (n=6) пациентов и был отменен ввиду непереносимых нежелательных явлений (НЯ) у 12,8% (n=5). Показатель удержания на монотерапии ОКС 6 месяцев составил 71,8%. В группе КБЗ-КВ лечение было эффективным 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 терапия КБЗ-КВ была прекращена. Удержание на монотерапии КБЗ-КВ 6 месяцев составило 65,7%. Разница в частоте удержания на инициальной монотерапии ОКС и КБЗ-КВ 6 месяцев была статистически незначима (p=0,504).

Результаты инициальной монотерапии ОКС и КБЗ-КВ в зависимости от суточных доз препаратов представлены на рисунке 3 и 4 соответственно.



**Рисунок 3** – Результаты терапии в зависимости от доз ОКС.

Большинство пациентов с эффективностью ОКС в отношении приступов принимали его в средней дозе 1200 мг/сут (43,6%; n=17). Все случаи непереносимых НЯ наблюдались на фоне приема ОКС в средней дозе (1200 мг/сут) (10,3%; n=4) или дозе ниже средней (менее 1200 мг/сут) (2,5%; n=1). Недостаточная эффективность наблюдалась как при приеме ОКС в средней дозе, так и в дозах выше средней (>1200 мг/сут).



**Рисунок 4** – Результаты терапии в зависимости от доз КБЗ-КВ.

Практически все пациенты с эффективностью монотерапии КБЗ-КВ получали препарат в дозе менее 800 мг/сут (34,3%; n=12) или дозе 800 мг/сут (25,7%; n=9), и всего 2 пациента (5,7%) принимали более 800 мг КБЗ-КВ в сутки. Недостаточная эффективность

развилась у пациентов, принимавших КБЗ-КВ в дозе 800 мг/сут или меньше, а непереносимые НЯ – при приеме 800 мг/сут или более 800 мг/сут. Один случай ФДА развился у пациента, получавшего 800 мг/сут.

При исключении из анализа эффективности пациентов, у которых препарат был отменен по причине развития непереносимых НЯ или ФДА, эффективность инициальной монотерапии в группе ОКС составила 82,4% (n=28), инициальной монотерапии КБЗ-КВ – 85,2% (n=23), а недостаточная эффективность терапии наблюдалась в 17,6% (n=6) и 14,8% (n=4) случаев в группах ОКС и КБЗ-КВ соответственно.

Ближайшими аналогами настоящего исследования являются работы В.А. Карлова и соавт., изучавшими эффективность ОКС и КБЗ-КВ при применении их в качестве стартового ПЭП у подростков и взрослых при впервые выявленной фокальной эпилепсии. Из 89 пациентов, принимавших ОКС, у 46,1% участников была зарегистрирована клиническая ремиссия, у 25,8% – сокращение частоты приступов вдвое или больше (Карлов В.А. и соавт., 2020). В исследовании КБЗ-КВ положительная динамика по эпилептическим приступам наблюдалась в 61,3% случаев, из них в 40,3% случаев – в виде полной ремиссии по приступам 12 месяцев (Карлов В.А. и соавт., 2021).

### **3.3. Коррекция терапии**

Смена терапии в связи с непереносимостью в группе ОКС была проведена в 12,8% (n=5). Пациенты были переведены на альтернативную монотерапию леветирацетамом. В группе КБЗ-КВ при развитии непереносимых НЯ или ФДА (22,9%; n=8) проводилась замена на леветирацетам, вальпроевую кислоту или топирамат.

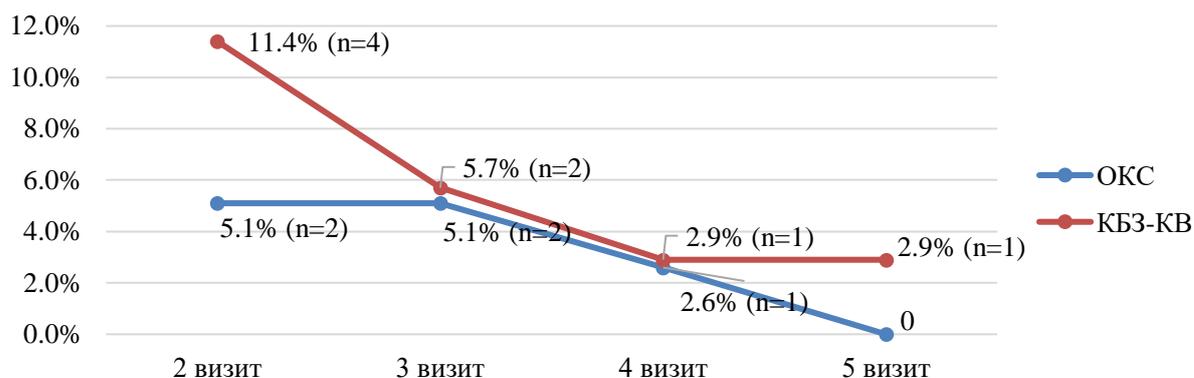
В связи с недостаточной эффективностью ОКС (15,4%; n=6) пациенты были переведены на дуотерапию ОКС + леветирацетам либо ОКС + вальпроевая кислота. Пациенты с недостаточной эффективностью КБЗ-КВ (11,4%; n=4) были переведены на дуотерапию КБЗ-КВ с леветирацетамом. Практически у всех пациентов с коррекцией терапии приступы исчезли или сократились в половину и более (у одного пациента, выбывшего из наблюдения после коррекции терапии, эффект лечения оценить не удалось).

### **3.4. Нежелательные явления**

Частота развития непереносимых НЯ была практически в два раза ниже при приеме ОКС (12,8%; n=5) по сравнению с КБЗ-КВ (22,9%; n=8), однако эта разница не была статистически значимой ( $p=0,257$ ; хи-квадрат Пирсона). Частота регистрации непереносимых НЯ на различных визитах представлена на рисунке 5.

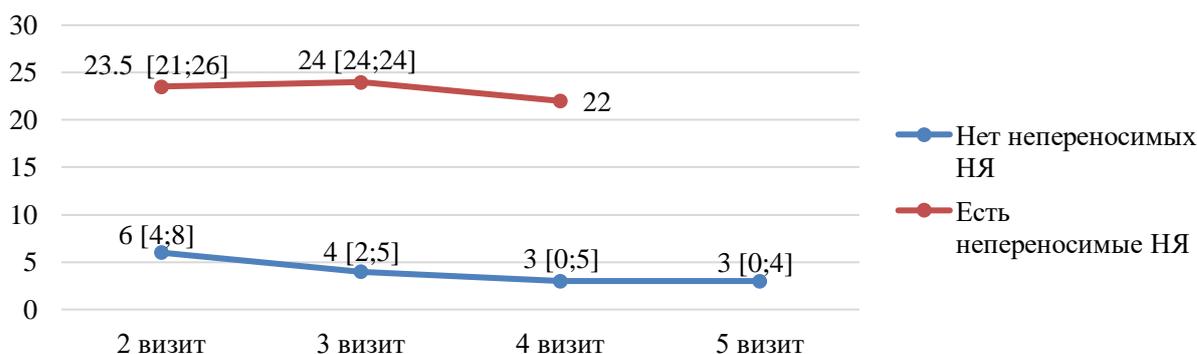
Было выявлено, что пациентам с оценкой НЯ по шкале SIDAED 22 и более баллов,

впоследствии проводилась смена терапии в связи с непереносимостью НЯ, в то время как при удовлетворительной переносимости препарата оценка по SIDAED составляла менее 22 баллов (рисунки 6, 7). Полученные результаты свидетельствуют в пользу пригодности применения данной шкалы для объективизации выраженности НЯ у пациентов.



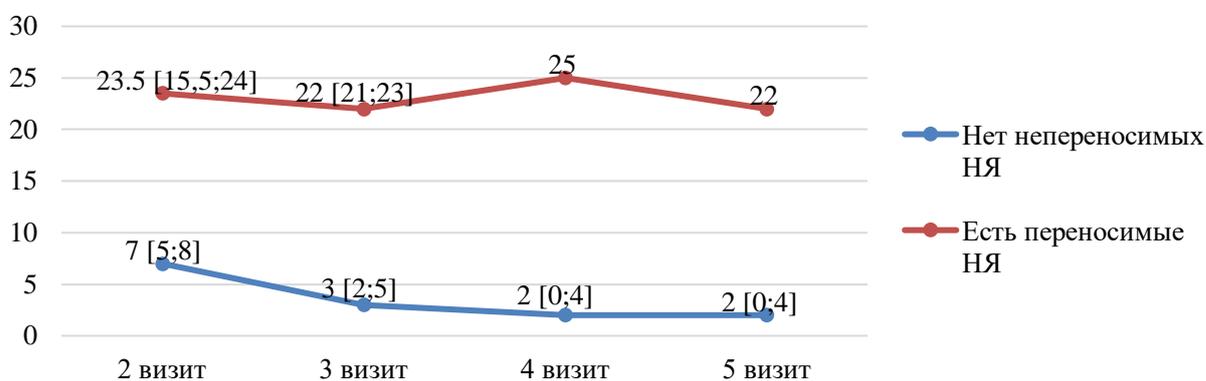
**Рисунок 5** – Частота возникновения непереносимых НЯ по визитам в группе ОКС и КБЗ-КВ.

Частота непереносимых НЯ была максимальной на этапе титрации препаратов. К пятому визиту ни одного случая непереносимых НЯ в группе ОКС зарегистрировано не было.



**Рисунок 6** – 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.



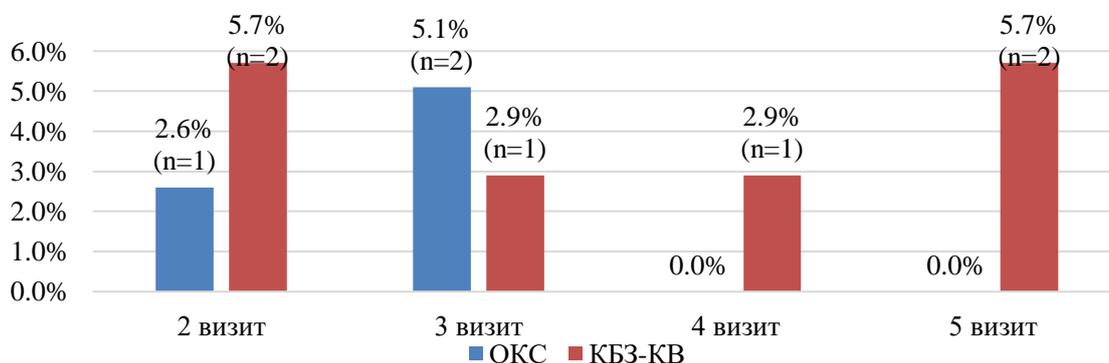
**Рисунок 7** – Значения суммарного балла по шкале SIDAED у пациентов без и с непереносимыми НЯ на визитах 2-5 в группе КБЗ-КВ (данные представлены в качестве медианы и 25-го и 75-го перцентилей или в качестве абсолютного значения (при n=1)).

При наличии выраженных НЯ, приводящих к отмене терапии КБЗ-КВ, общая оценка шкалы также составила 22 балла и выше, тогда как у остальных участников исследования не превышала 7 баллов.

Один случай ФДА развился у пациента 44 лет с посттравматической структурной эпилепсией с частыми повторными гиперкинетическими приступами, у которого после назначения КБЗ-КВ (ко второму визиту) развились генерализованные миоклонические приступы. После смены КБЗ-КВ на леветирацетам был достигнут контроль по приступам.

### 3.4.1. Оценка лабораторных показателей

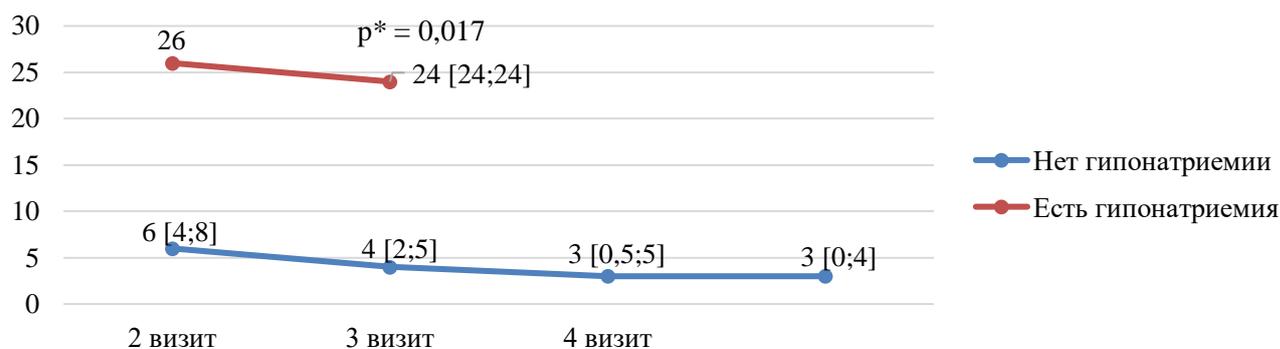
Лабораторные отклонения достоверно чаще возникали при приеме КБЗ-КВ (22,9%; n=8) по сравнению с ОКС (7,7%; n=3) ( $p=0,008$ ; хи-квадрат Пирсона), при этом повышение уровня трансаминаз (до 4,5 норм) регистрировалось только на терапии КБЗ-КВ – всего у 14,3% (n=5) участников. Гипонатриемия, определяемая как уровень натрия ниже 135 ммоль/л, регистрировалась в группе ОКС в 7,7% (n=3) и в 14,3% (n=5), однако эта разница не была статистически значимой ( $p=0,362$ ) (рисунок 8).



**Рисунок 8** – Частота регистрации гипонатриемии в группах ОКС и КБЗ-КВ.

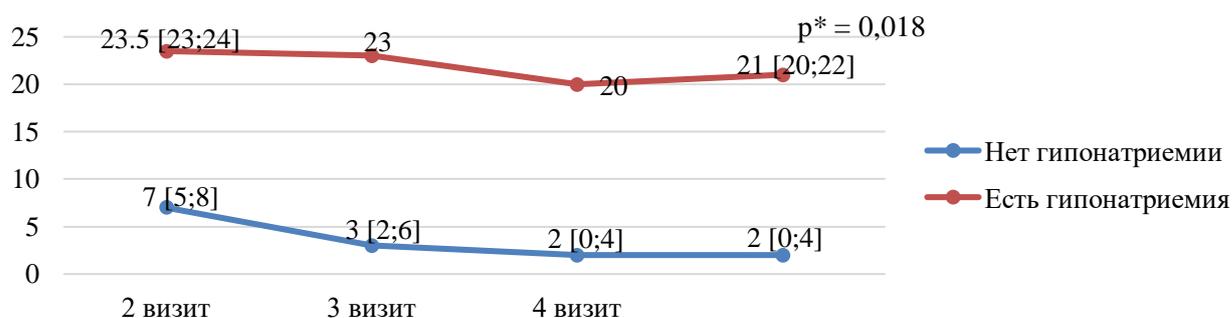
Как видно из рисунка 8, гипонатриемия регистрировалась в группе КБЗ-КВ практически вдвое чаще, чем в группе ОКС.

Значения общего балла по шкале SIDAED у пациентов с нормальным уровнем натрия и с гипонатриемией в группе ОКС и в группе КБЗ-КВ продемонстрированы на рисунках 9 и 10 соответственно.



**Рисунок 9** – Суммарный балл по шкале SIDAED в зависимости от наличия гипонатриемии на визитах 2-5 в группе ОКС ( $p^*$  отмечены статистически значимые различия; данные представлены в качестве медианы и 25-го и 75-го перцентилей или в качестве абсолютного значения (при  $n=1$ )).

В группе ОКС при гипонатриемии определялась значимая разница в общей оценке по шкале SIDAED между пациентами с гипонатриемией и без таковой. Различия были статистически значимыми на 3 визите ( $p=0,017$ ).



**Рисунок 10** – Суммарный балл по шкале SIDAED в зависимости от наличия гипонатриемии на визитах 2-5 в группе КБЗ-КВ ( $p^*$  отмечены статистически значимые различия; данные представлены в качестве медианы и 25-го и 75-го перцентилей или в качестве абсолютного значения (при  $n=1$ )).

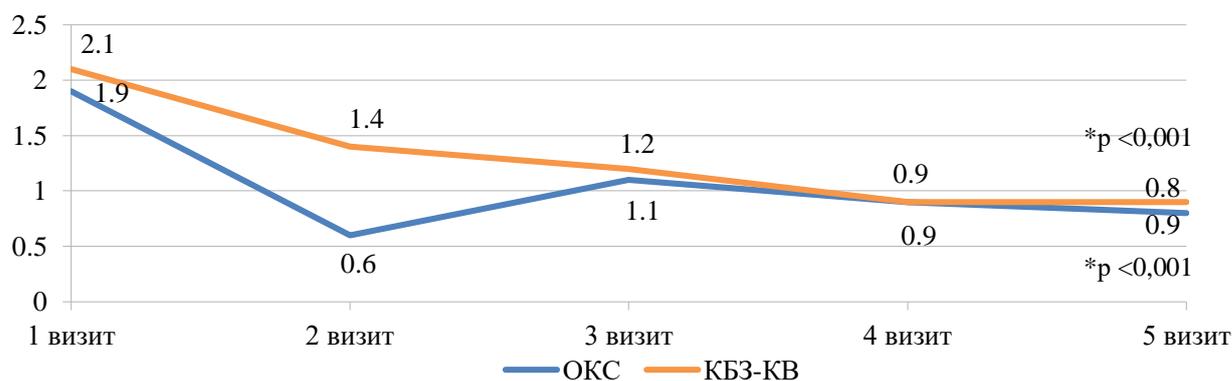
В группе КБЗ-КВ при гипонатриемии пациенты набирали более высокие баллы по шкале – от 20 и выше, а на пятом визите эта разница была статистически достоверной ( $p=0,018$ ).

### 3.5. Результаты видео-ЭЭГ мониторинга

ЭА до назначения терапии регистрировалась у всех участников исследования. Частота ее регистрации на монотерапии достоверно снижалась к 5-му визиту в обеих группах ( $p < 0,001$ ).

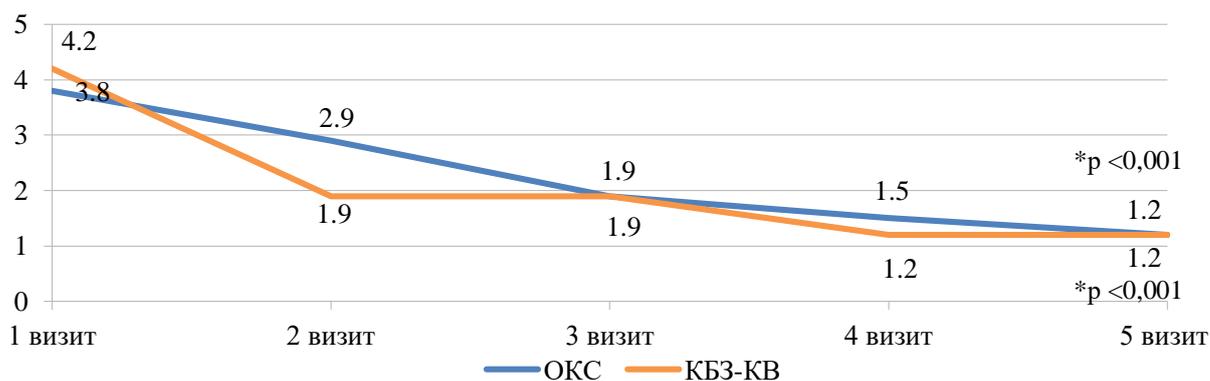
#### 3.5.1. Индекс эпилептиформной активности

На фоне лечения ОКС и КБЗ-КВ показатели ИЭА прогрессивно снижались, начиная уже со второго визита (через 1 месяц лечения), что представлено на рисунках 11-13 (значения ИЭА представлены в качестве медиан).



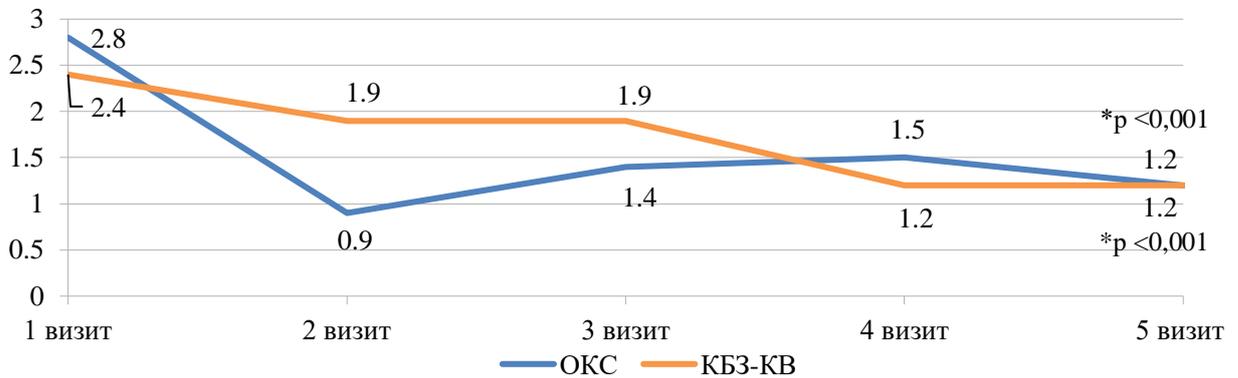
**Рисунок 11** – Динамика усредненного ИЭА в группе ОКС и КБЗ-КВ за 6 месяцев.

Значения усредненного ИЭА достоверно снижались от 1 к 5 визиту ( $p < 0,001$ ): в группе ОКС в 2,4 раза, в группе КБЗ-КВ – в 2,3 раза.



**Рисунок 12** – Динамика суммарного ИЭА в группе ОКС и КБЗ-КВ за 6 месяцев.

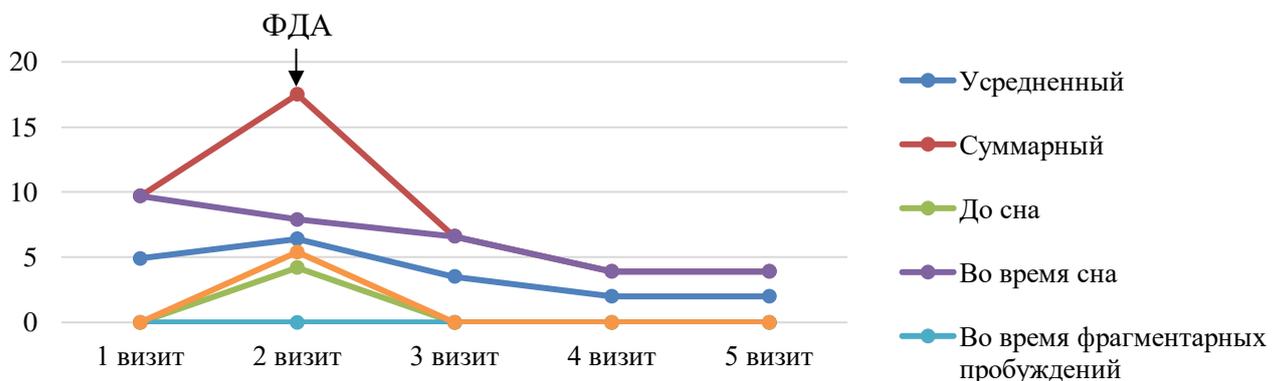
Наиболее выраженная динамика на фоне терапии была отмечена по суммарному ИЭА (преимущественно за счет ИЭА во время сна): он снизился более чем в три раза (в 3,2 раза в группе ОКС и в 3,5 раз в группе КБЗ-КВ). Снижение ИЭА было статистически значимым ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 13** – Динамика ИЭА во сне в группе ОКС и КБЗ-КВ за 6 месяцев.

ИЭА во время сна достоверно снижался в обеих группах ( $p < 0,001$ ): в 2,3 раза в группе ОКС и в 2 раза в группе КБЗ-КВ. Статистически значимых различий в уровнях исходных ИЭА между группами ОКС и КБЗ-КВ выявлено не было.

Динамика различных ИЭА у пациента с ФДА, развившейся на фоне приема КБЗ-КВ, представлена на рисунке 14.



**Рисунок 14** – Динамика ИЭА у пациента с ФДА на визитах 1-5.

Как видно из рисунка 12, ко 2 визиту отмечалось повышение практически всех ИЭА (суммарного, усредненного, до и после сна), наиболее выраженное по суммарному ИЭА, совпадающее с развитием ФДА приступов. После перевода пациента на терапию леветирацетамом и достижения контроля по приступам было отмечено снижение данных показателей.

### 3.6. Качество жизни

У пациентов с удержанием на инициальной монотерапии 6 месяцев наблюдалось статистически значимое повышение значений общего балла и всех подкатегорий шкалы QOLIE-31 ( $p < 0,001$ ): в группе ОКС общая оценка шкалы увеличилась на 8,8 баллов, в группе КБЗ-КВ на – 9,7 баллов. Медианы общих баллов шкалы QOLIE-31 у пациентов из

группы ОКС и КБЗ-КВ на визитах 1-5 представлены в таблице 2.

Таблица 2. Динамика общего балла шкалы КЖ у пациентов с удержанием на монотерапии ОКС и КБЗ-КВ 6 месяцев на визитах 1-5

| Общий балл QOLIE-31 | Медиана баллов |         |         |         |         |         |
|---------------------|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                     | 1 визит        | 2 визит | 3 визит | 4 визит | 5 визит | p       |
| Группа ОКС          | 60,3           | 62,4    | 65,7    | 69,5    | 69,1    | <0,001* |
| Группа КБЗ-КВ       | 64,7           | 67,4    | 73,4    | 74,9    | 75,6    | <0,001* |

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

При анализе литературы нами не было найдено работ по изучению КЖ при инициальной монотерапии ОКС и КБЗ-КВ впервые выявленной ФЭ. Зарегистрированные нами значения общих оценок КЖ превышают таковые в ряде опубликованных исследований, в связи с включением в них широкой выборки пациентов с разнообразной структурой заболевания, различными клиническими характеристиками, режимами и ответами на терапию.

### 3.7. Катамнез 12 месяцев

Около половины участников обеих групп (51,3% (n=20) пациентов из группы ОКС и 54,3% (n=19) из группы КБЗ-КВ) также были обследованы на 6 визите через 12 месяцев от начала исследования. По демографическим и клиническим характеристикам данные пациенты были схожи с участниками из основной группы наблюдения. Из них 18 (90%) пациентов в группе ОКС и 16 (84,2%) пациентов в группе КБЗ продолжали принимать инициальную монотерапию. Динамика усредненного, суммарного ИЭА и ИЭА во сне в группах ОКС и КБЗ-КВ на визитах 1-6 представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика показателей ИЭА в группе ОКС и КБЗ-КВ за 12 месяцев.

| ИЭА в группах ОКС и КБЗ-КВ | Медиана баллов |         |         |         |         |         |
|----------------------------|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                            | 1 визит        | 2 визит | 3 визит | 4 визит | 5 визит | 6 визит |
| Усредненный ИЭА ОКС        | 2,14           | 0,67    | 0,91    | 1,00    | 1,09    | 0,87    |
| Усредненный ИЭА КБЗ-КВ     | 2,35           | 1,57    | 1,23    | 0,87    | 0,87    | 0,81    |
| Суммарный ИЭА ОКС          | 3,46           | 4,95    | 1,32    | 1,54    | 1,52    | 1,35    |
| Суммарный ИЭА КБЗ-КВ       | 4,84           | 2,27    | 1,94    | 1,23    | 1,23    | 1,18    |
| ИЭА во сне ОКС             | 2,61           | 0,95    | 1,32    | 1,54    | 1,42    | 1,35    |
| ИЭА во сне КБЗ-КВ          | 3,23           | 2,08    | 1,94    | 1,23    | 1,23    | 1,17    |

Значения усредненного ИЭА достоверно снижались от 1 к 5 визиту ( $p < 0,001$ ): в группе ОКС в 2,4 раза, в группе КБЗ-КВ – в 2,3 раза. Наиболее выраженная динамика на фоне терапии была отмечена по суммарному ИЭА: 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 ( $p < 0,001$ ). ИЭА во время сна достоверно снижался в обеих группах ( $p < 0,001$ ): в 2,3 раза в группе ОКС и в 2 раза в группе КБЗ-КВ.

Как видно из таблицы, значимой разницы между значениями ИЭА на 5 и 6 визите (через 6 и 12 месяцев терапии) выявлено не было.

## 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 самоопросника 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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

2. 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.

3. 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 др. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2021. – Т. 13, №4. – С. 43–51.

4. 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 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, №6S. – С. 40-41.

5. Pushkar, T. Oxcarbazepine as the initial monotherapy of focal epilepsy: Focus on epileptiform activity index / T. Pushkar, A. Azhigova, P. Vlasov, A. Kogokaru // European Journal of Neurology. – 2021. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 883.

6. Pushkar, T. Epileptiform activity index changes for prediction of Oxcarbazepine monotherapy efficacy in adults and adolescents with newly-diagnosed focal epilepsy / T. Pushkar, A. Azhigova, A. Kogokaru, P. Vlasov // Epilepsia. – 2021. – Vol. 62, Suppl. 3. – P. 46-47.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|          |   |
|----------|---|
| ВЭЭГМ    | Видео-ЭЭГ-мониторинг  |
| ИЭА      | Индекс эпилептиформной активности   |
| КБЗ      | Карбамазепин  |
| КБЗ-КВ   | Карбамазепин с контролируемым высвобождением активного вещества                                 |
| МРТ      | Магнитно-резонансная томография   |
| НЯ       | Нежелательные явления   |
| ОКС      | Окскарбазепин   |
| ПЭП      | Противоэпилептический препарат  |
| ФДА      | Фармакодинамическая аггравация  |
| ФЭ       | Фокальная эпилепсия   |
| ЭА       | Эпилептиформная активность  |
| ILAE     | International League Against Epilepsy<br>(Международная противоэпилептическая лига)             |
| NHS3     | National Hospital Seizure Severity Scale<br>(Национальная госпитальная шкала тяжести припадков) |
| QOLIE-31 | Quality of Life in Epilepsy-31 (Качество жизни при эпилепсии-31)                                |
| SIDAED   | SIDE effects of Antiepileptic Drugs<br>(Побочные эффекты противоэпилептических препаратов)      |

Подписано в печать: 06.12.2023  
Объем: 1,0 усл.п.л.  
Тираж: 100 экз. Заказ № 1657  
Отпечатано в типографии «Реглет»  
119571, г. Москва, ул. Вернадского, 86А  
(495) 973-28-32 [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)