



DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_24

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДИБУФЕЛОНА ПРИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Н. Е. Иванова, С. В. Кравцова, Т. Н. Фадеева, Н. О. Деньгина, Г. В. Одинцова

«Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

РЕЗЮМЕ. Повышение эффективности диагностики и лечения фармакорезистентной эпилепсии является актуальной проблемой современной неврологии и нейрохирургии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить эффективность и безопасность Дибуфелона при фармакорезистентной эпилепсии, в дозе 800 мг в сутки (анализ данных клинического исследования и клинических случаев).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: в анализ включены данные 9 пациентов. Из них 4 — принимали участие в клиническом исследовании по Протоколу №: DBF-01/10: «Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Дибуфелон® в качестве вспомогательной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами». Данное исследование проводилось в РНХИ им. А. Л. Поленова в 2012–2014 гг. Кроме того, учтены данные 5 пациентов, принимавших Дибуфелон уже после официальной регистрации препарата и выхода его на фармацевтический рынок.

РЕЗУЛЬТАТЫ. 4 пациентов являлись участниками клинического исследования III фазы по Протоколу №: DBF-01/10 (Дибуфелон). Ещё у 5 пациентов опыт применения Дибуфелона оценивался в рамках рутинной практики, уже после регистрации препарата. Все пациенты регулярно принимали исследуемый препарат в назначенной дозировке. Изменений в базовой терапии эпилепсии не было. Все пациенты, принимавшие Дибуфелон, отмечали его хорошую переносимость, нежелательных явлений не было. В динамике отмечено уменьшение частоты приступов, увеличение длительности ремиссии (отсутствие эпилептических приступов) и улучшение когнитивных функций. У всех пациентов, принимавших Дибуфелон, на ЭЭГ в динамике отмечена тенденция к положительным перестройкам биоэлектрической активности. Один из пациентов отметил улучшение половой функции, что может свидетельствовать об улучшении качества жизни у пациентов с эпилепсией на фоне приёма Дибуфелона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Опыт применения Дибуфелона в исследовательском центре показал его эффективность и благоприятный профиль переносимости в дополнительной терапии фокальных эпилептических приступов у пациентов с различными формами структурной эпилепсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, фармакорезистентность, Дибуфелон, антиэпилептические препараты.

Для цитирования: Иванова Н. Е., Кравцова С. В., Фадеева Т. Н., Деньгина Н. О., Одинцова Г. В. Эффективность и безопасность Дибуфелона при фармакорезистентной эпилепсии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):24–29. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_24

EFFICACY AND SAFETY OF DIBUFELON IN DRUG-RESISTANT EPILEPSY

Ivanova N. E., Kravtsova S. V., Fadeeva T. N., Dengina N. O., Odintsova G. V.

“Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre”,
12, Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia

SUMMARY. Improving the efficiency of diagnosis and treatment of drug-resistant epilepsy is an urgent problem of modern neurology and neurosurgery.

PURPOSE OF THE STUDY: to evaluate the efficacy and safety of Dibufelon in drug-resistant epilepsy, at a dose of 800 mg per day (analysis of data from a clinical study and clinical cases).

MATERIALS AND METHODS. The analysis included data from 9 patients. Of these, 4 took part in a clinical study according to Protocol No.: DBF-01/10: “Multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of Dibufelon® as adjuvant therapy in patients with partial epileptic seizures. This study was carried out at the RNHI them. A. L. Polenov in 2012–2014. In addition, the data of 5 patients who took Dibufelon after the official registration of the drug and its entry into the pharmaceutical market were taken into account.

RESULTS. 4 patients were participants in a phase III clinical trial according to Protocol No.: DBF-01/10 (Dibufelon). In another 5 patients, the experience of using Dibufelon was assessed as part of routine practice, after registration of the drug. All patients were regularly taking the study drug at the prescribed dosage. There were no changes in the basic therapy for epilepsy. All patients taking Dibufelon noted its good tolerance, there were no adverse events. The dynamics showed

a decrease in the frequency of seizures, an increase in the duration of remission (the absence of epileptic seizures) and an improvement in cognitive functions. In all patients taking Dibufelon, the EEG showed a trend towards positive changes in bioelectrical activity over time. One of the patients noted an improvement in sexual function, which may indicate an improvement in the quality of life in patients with epilepsy while taking Dibufelon

CONCLUSION. The experience of using Dibufelon in the research center has shown its effectiveness and favorable tolerability profile in the adjunctive therapy of focal epileptic seizures in patients with various forms of structural epilepsy.

KEY WORDS: epilepsy, drug-resistance, dibufelon, antiepileptic drugs.

For citation: Ivanova N. E., Kravtsova S. V., Fadeeva T. N., Dengina N. O., Odintsova G. V. Efficacy and safety of dibufelon in drug-resistant epilepsy. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):24–29. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_24

Введение. Эпилепсия — одна из ведущих областей научных интересов в современной неврологии. Считается, что более 50 млн человек в мире страдают эпилепсией в той или иной форме, в том числе в России — более 1 млн человек [1,2]. К ключевым и трудно решаемым проблемам в эпилептологии можно отнести отсутствие этиотропных средств, воздействующих на возникновение эпилептогенных очагов, а также фармакорезистентность — толерантность или устойчивость болезни к препаратам, делающая врачей бессильными в фармакотерапии эпилепсии [3]. В арсенале врачей неврологов-эпилептологов имеются противосудорожные средства, цель назначения которых — снижение частоты приступов и увеличение межприступных интервалов. Тактика назначения одного препарата при первичном подборе противоэпилептической терапии зачастую не позволяет достичь такого эффекта. Поэтому все чаще эпилептологи выбирают политерапию — одновременное назначение нескольких противосудорожных препаратов. Базовые противоэпилептические препараты, уменьшая частоту приступов и проявлений эпилептической активности на электроэнцефалограмме, могут вызывать и/или усугублять коморбидную патологию. Наряду с нейротоксичностью, обусловленной течением самой эпилепсии, токсическое действие на центральную нервную систему может быть связано с противоэпилептическими препаратами. Их длительный прием приводит к увеличению образования свободных радикалов и окислительному повреждению нейронов, усугубляя негативное влияние на функции высшей нервной деятельности (снижение памяти, концентрации внимания, снижение скорости мыслительных процессов, эмоционально-поведенческие расстройства и астенические проявления) [4]. Преокислительное действие противосудорожных препаратов также может привести к повышению судорожной готовности вследствие повышения возбудимости нейронов и/или индукции повреждения нейронов. Результатом этого может стать потеря эффективности или развитие функциональной толерантности к проводимой противосудорожной терапии [5, 6].

Таким образом, в составе комплексной терапии эпилепсии оправдано применение антиоксидантов и нейропротекторов, способствующих повышению жизнеспособности нейронов и нейрональной пла-

стичности, а также регулирующих метаболическую активность нейронов [7]. К таким лекарственным средствам и относится Дибуфелон, новый российский противоэпилептический препарат на основе фенозановой кислоты.

Препарат зарегистрирован в России в качестве комбинированной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без [8].

Фенозановая кислота — это синтетический антиоксидант из класса пространственно-затрудненных фенолов. Его действие направлено на стабилизацию нейрональных мембран посредством торможения процессов перекисного окисления и изменения состава липидов клеточных мембран головного мозга. Корректируя показатели микровязкости липидного компонента клеточной мембраны, препарат может регулировать активность аденилатциклазы и протеинкиназы C, устранять эпилептиформную активность.

Благодаря такому механизму он способен нормализовать процессы возбуждения в центральной нервной системе, предупреждать развитие судорожных припадков, тонического разгибания.

Фенозановая кислота также способна оказывать нейропротекторное действие, что может проявляться в улучшении интеллектуально-мнестических и когнитивных функций у пациентов с эпилепсией, а также уменьшении неврологического дефицита и улучшении повседневной двигательной активности [8].

В ходе проведения доклинических и клинических исследований было установлено, что, по природе являясь антиоксидантом, препарат помимо противосудорожного способен оказывать и нейропротективное действие. Именно эти свойства позволяют ожидать в клинической практике прокогнитивного и антиастенического эффекта, улучшения самочувствия этих пациентов, а также совершенствования комплексной терапии эпилепсии.

Цель данного исследования — оценить эффективность и безопасность Дибуфелона при фармакорезистентной эпилепсии, в дозе 800 мг в сутки (анализ данных клинического исследования и клинических случаев).

Материалы и методы.

В анализ включены данные 9 пациентов.

Из них 4 — принимали участие в клиническом исследовании по Протоколу №: DBF-01/10: «Мно-

гоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, в параллельных группах, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Дибуфелон® в качестве вспомогательной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами». Данное исследование проводилось в РНХИ им. А.Л. Поленова в 2012–2014 гг.

Кроме того, учтены данные 5 пациентов, принимавших Дибуфелон уже после официальной регистрации препарата и выхода его на фармацевтический рынок.

Результаты.

4 пациентов являлись участниками клинического исследования III фазы по Протоколу № : DBF-01/10 (Дибуфелон).

Ещё у 5 пациентов опыт применения Дибуфелона оценивался в рамках рутинной практики, уже после регистрации препарата.

Все пациенты регулярно принимали исследуемый препарат в назначенной дозировке.

Изменений в базовой терапии эпилепсии не было.

Все пациенты, принимавшие Дибуфелон, отмечали его хорошую переносимость, нежелательных явлений не было.

В динамике отмечено уменьшение частоты приступов, увеличение длительности ремиссии (отсутствие эпилептических приступов) и улучшение когнитивных функций.

У всех пациентов, принимавших Дибуфелон, на ЭЭГ в динамике отмечена тенденция к положительным перестройкам биоэлектрической активности.

Один из пациентов отметил улучшение половой функции, что может свидетельствовать об улучшении качества жизни у пациентов с эпилепсией на фоне приёма Дибуфелона.

Своевременное комплексное лечение различных форм эпилепсии позволяет оптимизировать исход заболевания. Существенная роль принадлежит при этом не только точно подобранным базовым антиэпилептическим препаратам, но и средствам дополнительной терапии.

Особого внимания заслуживают пациенты, которым определены показания к хирургическому лечению. В этом аспекте показательным являются 2 клинических примера.

Приводим наблюдения.

1). **Пациент** — М.Г.А., 33 г., рандомизационный номер пациента в исследовании — 004/13.

Считает себя больным с 10-летнего возраста, — отмечались фокальные сомато-сенсорные приступы в левой руке, регулярно, до 5 раз в месяц. Учащение приступов отмечено с мая 2009 г., с 2010 г. присоединились вторично-генерализованные приступы. В РНХИ им. А.Л. Поленова наблюдается с 2010 г., по данным обследования диагностирована артерио-венозная мальформация правого полушария головного мозга, эпилептический тип течения, с комплексными парциальными припадками, с вторич-

ной генерализацией. Пациент оперирован в РНХИ им. А.Л. Поленова, выполнено 3 этапа внутрисосудистой эмболизации препаратом ONYX артерио-венозной мальформации в области моторной коры правого полушария головного мозга. В послеоперационном периоде получал противоэпилептическую терапию, регулярно наблюдался неврологом, нейрохирургом. Отмечено улучшение состояния на фоне сохранения эпилептических приступов.

На ЭЭГ регистрируется высокоамплитудный, гиперсинхронный альфа-ритм. В правых височных отведениях устойчиво выявляются группы синхронных как тета-волн, так и пароксизмальных форм активности; данные ЭЭГ указывают на умеренно выраженные диффузные изменения, очаг патологической пароксизмальной активности в правой височной области.

При обращении в РНХИ им. А.Л. Поленова в 2012 г. пациент явился потенциальным участником клинического исследования III фазы по Протоколу № : DBF-01/10 (Дибуфелон). В устной форме проинформирован о цели и продолжительности исследования, о плацебо и исследуемом препарате, об условиях обязательного страхования жизни и здоровья и о гарантиях конфиденциальности.

Базовая терапия эпилепсии на момент включения в исследование: Депакин-хроно 500 мг 1 раз в сутки; Финлепсин-ретард 200 мг 2 раза в сутки.

Пациент выразил желание участвовать в клиническом исследовании. 06 декабря 2012 г. пациент подписал и датировал в 2-х экз. информированное согласие на участие в исследовании по Протоколу № : DBF-01/10 (Дибуфелон). Один экз. этого документа выдан пациенту на руки, другой — оставлен в клиническом Центре. Помимо этого пациенту выдан Полис обязательного страхования здоровья и жизни. С пациентом подробно обсуждён график визитов.

На протяжении всего периода исследования, с 06 декабря 2012 до 27 мая 2013 г., пациент регулярно принимал исследуемый препарат в назначенной дозировке.

Изменений в базовой терапии эпилепсии не было.

Переносимость исследуемого препарата хорошая, нежелательных явлений не отмечалось.

В динамике отмечено уменьшение частоты приступов, увеличилось время ремиссий, когда пациент был свободен от эпилептических приступов.

Отмечено улучшение когнитивных функций.

На ЭЭГ регистрируется устойчивый, гиперсинхронный альфа-ритм. Реакция активации умеренная. Выявляются единичные короткие вспышки пароксизмальных волн. После гипервентиляции отмечается тенденция к дистантной синхронизации ритмов. Реакция на фотостимуляцию и гипервентиляцию умеренная. Таким образом, на ЭЭГ в динамике отмечены положительные перестройки биоэлектрической активности в виде регресса патологических очаговых изменений в правой височной области.



Рис. 1.1. Пациент — М.Г.А., 33 г., рандомизационный номер в исследовании — 004/13. ЭЭГ — до начала приёма исследуемого препарата. На фоне умеренно выраженных диффузных изменений устойчиво регистрируется очаг патологической пароксизмальной активности в правой височной области.

Figure 1.1. Patient — M.G.A., 33 years old, randomization number in the trial — 004/13. EEG — before taking the studied drug. On the background of moderately pronounced diffuse changes there was stably registered a focus of pathological paroxysmal activity in the right temporal area.

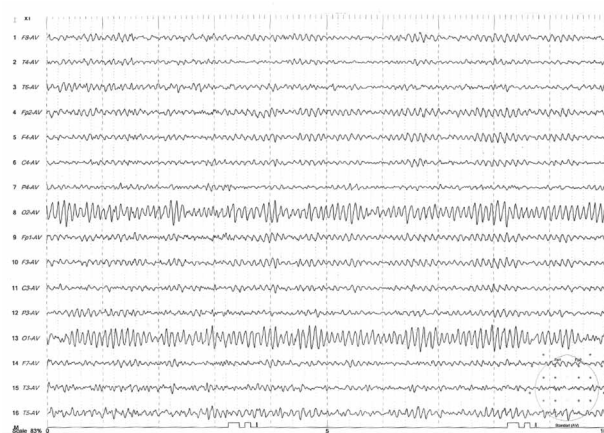


Рис. 1.2. Пациент — М.Г.А., 33 г., рандомизационный номер в исследовании — 004/13. ЭЭГ — на фоне приёма препарата Дибуфелон®.

На ЭЭГ в динамике отмечены положительные перестройки биоэлектрической активности, очаговых изменений не зарегистрировано.

Figure 1.2. Patient — M.G.A., 33 years old, randomization number in the trial — 004/13. EEG — against the background of taking the drug Dibuphelen®.

EEG in dynamics recorded positive changes in bioelectrical activity, there were no focal alterations.

Из особенностей наблюдения — пациент отметил улучшение половой функции.

Получены данные разослепления (открытие кодов терапии) — выяснилось, что пациент Пациент — М.Г.А., 33 г., рандомизационный номер пациента в исследовании — 004/13, получал ДИБУФЕЛОН.

2). Пациентка Т.Н.А., 32 г., рандомизационный номер пациентки в исследовании — 001/13.

Считает себя больной с 14-летнего возраста, когда появились эпилептические приступы, частота которых нарастала. Пациентка «связывает» начало заболевания с перенесённой ЧМТ в детстве (падала с детской горки). В дальнейшем отмечала также нарастание частоты приступов в предменструальный период. Приступы имели полиморфный характер — отмечались абсансы, амбулаторные автоматизмы, а также — адверсивные и сомато-моторные припадки, после которых могла быть вторичная генерализация (не во всех случаях). Отмечалась частичная амнезия приступов. Кроме того, больная жаловалась на выраженное снижение памяти. Частота приступов — 1–2 раза в неделю. Противосудорожная терапия с применением различных антиконвульсантов не давала устойчивого эффекта.

Пациентка была направлена в РНХИ им. Поленова, где проведено обследование по диагностическому нейрохирургическому комплексу. По результатам клинического и нейрофизиологического обследования, а также данных компьютерной томографии и ПЭТ головного мозга с глюкозой — определены показания к хирургическому лечению. 13.02.2012 г. выполнено оперативное вмешательство: КППЧ в левой теменно-височной области, блок-резекция передних 2/3 левой височной доли.

Течение послеоперационного периода гладкое, эпилептических приступов после операции не возникало. Состояние стабильное, компенсированное. В неврологическом статусе — без очаговой симптоматики. При контрольной компьютерной томографии головного мозга от 15.02.2012 — без особенностей; КТ-картина после КППЧ, в левой теменно-височной области, блок-резекции передних 2/3 левой височной доли. Швы сняты на 10-е сутки, рана зажила первичным натяжением.

В компенсированном состоянии пациентка выписана из стационара под наблюдение невролога по месту жительства.

Больная продолжала находиться под наблюдением в РНХИ им. Поленова. При обращении основная жалоба пациентки — выраженное снижение памяти. Приступы возобновились, однако их частота существенно снизилась — до 1 раза в 3–4 месяца, без генерализации.

При повторном обращении в РНХИ им. А. Л. Поленова в сентябре 2012 г. пациентка явилась потенциальным участником клинического исследования III фазы по Протоколу № : DBF-01/10 (Дибуфелон). В устной форме проинформирована о цели и продолжительности исследования, о плацебо и исследуемом препарате, об условиях обязательного страхования жизни и здоровья и о гарантиях конфиденциальности.

Базовая терапия эпилепсии на момент включения в исследование: ламиктал — 100 мг 3 раза в сутки, ежедневно, постоянно.

Пациентка выразила желание участвовать в клиническом исследовании.

После подписания в 2-х экз. информированного согласия на участие в исследовании по Протоколу № : DBF-01/10 (Дибуфелон), пациентке выдан Полис обязательного страхования здоровья и жизни. С пациенткой подробно обсуждён график визитов.

По ходу проведения клинического исследования регулярно проводилась запись ЭЭГ.

На момент обращения, до начала приёма исследуемого препарата:

на ЭЭГ — регистрируется слабо модулированный, заостренный альфа-ритм. В левых лобных отведениях выявляется медленная активность тета-диапазона, при функциональных нагрузках в сочетании с разрядными потенциалами. При ритмической фотостимуляции и после гипервентиляции выявляются вспышки полиморфной активности, в том числе пароксизмального характера, в левых височных отведениях. Данные ЭЭГ указывают на патологические проявления, в том числе эпилептиформного характера, в левой лобной области; ирритацию медио-базальных образований левой височной доли, функциональную неустойчивость стволовых структур.

На протяжении всего периода участия в клиническом исследовании пациентка регулярно принимала исследуемый препарат в назначенной дозировке.

Изменений в базовой терапии эпилепсии не было.

Переносимость исследуемого препарата хорошая, нежелательных явлений не отмечалось.

В динамике отмечено улучшение состояния, за весь период наблюдения у больной лишь однократно отмечался эпилептический приступ, без генерализации. Отмечено улучшение памяти и когнитивных функций.

На ЭЭГ в динамике — тенденции к положительным перестройкам биоэлектрической активности. Альфа-ритм модулированный, иногда регистрируются единичные заостренные волны. Реакция активации умеренная. Имеется незначительное преобладание патологических изменений полиморфного характера в левых лобных и височных отведениях, однако выраженность этих изменений уменьшилась. Реакция на фотостимуляцию и гипервентиляцию умеренная.

Получены данные разослепления (открытие кодов терапии) — выяснилось, что пациентка — Т.Н.А., 32 г., рандомизационный номер пациентки в исследовании — 001/13, получала ДИБУФЕЛОН.

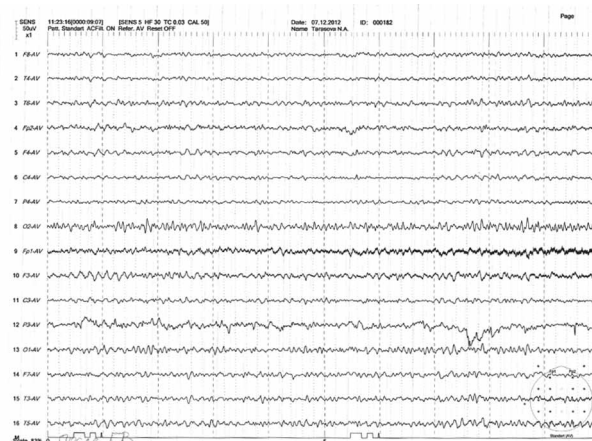


Рис. 2.1. ЭЭГ пациентки Т.Н.А., 32 г., рандомизационный номер в исследовании — 001/13. ЭЭГ — до начала приёма исследуемого препарата.

Данные ЭЭГ указывают на патологические проявления, в том числе эпилептиформного характера, в левой лобной области; ирритацию медио-базальных образований левой височной доли, функциональную неустойчивость стволовых структур.

Figure 2.1. EEG of the patient T.N.A., 32, randomization number in the trial — 001/13. EEG — before taking the studied preparation. The EEG data indicate pathological manifestations, including epileptiform, in the left frontal area; irritation of medio-basal formations of the left temporal lobe, functional instability of brain stem structures.

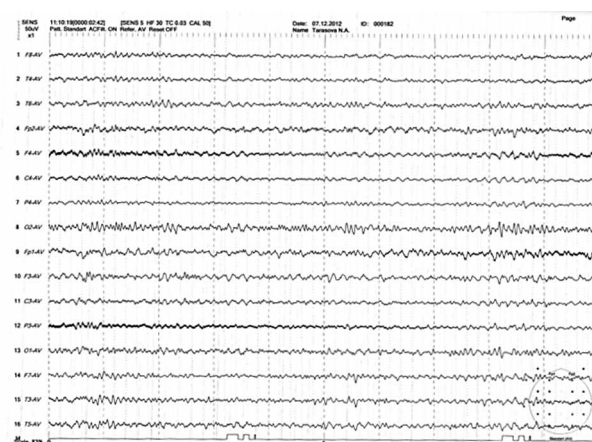


Рис. 2.2. ЭЭГ пациентки Т.Н.А., 32 г., рандомизационный номер в исследовании — 001/13. Обследование в динамике, — на фоне приёма препарата Дибуфелон®.

На ЭЭГ — тенденции к положительным перестройкам биоэлектрической активности. Имеется незначительное преобладание патологических изменений полиморфного характера в левых лобных и височных отведениях. Реакция на фотостимуляцию и гипервентиляцию умеренная.

Figure 2.2. EEG of the patient T.N.A., 32, randomization number in the trial — 001/13. Examination in dynamics, — against the background of taking the drug Dibuphelon®.

EEG demonstrated tendencies to positive changes of bioelectrical activity. There is a slight predominance of pathological changes of polymorphic character in the left frontal and temporal leads. Reaction to photostimulation and hyperventilation is moderate.

Обсуждение. Своевременное комплексное лечение различных форм эпилепсии позволяет оптимизировать исход заболевания. Существенная роль принадлежит при этом не только точно подобранным антиконвульсантам, но и вспомогательным лекарственным средствам.

Особого внимания заслуживают пациенты, которым определены показания к хирургическому лечению. В этом аспекте показательным является пример пациентки Т.Н.А., 32 г., (рандомизационный номер в исследовании — 001/13).

Из особенностей наблюдения — у пациентки имелось длительное течение заболевания (больна в течение 18 лет). Ещё одной важной особенностью заболевания является то, что у пациентки имелись показания к хирургическому лечению, производилась операция — удаление эпилептического очага левой височной доли. Эффективность оперативного лечения была недостаточной, что связано, вероятнее всего, с распространением области патологических изменений на функционально значимые зоны; хирургическое вмешательство на этих структурах могло бы привести к развитию неврологического дефицита. В таких случаях большая роль отводится консервативному лечению. Применение ДИБУФЕЛОНА, в качестве дополнительного средства лечения эпилепсии, на фоне продолжающейся противосудорожной терапии, позволило добиться улучшения состояния пациентки и уменьшения частоты приступов.

Заключение. Опыт применения Дибуфелона в исследовательском центре показал его эффективность и благоприятный профиль переносимости в дополнительной терапии фокальных эпилептических приступов у пациентов с различными формами структурной эпилепсии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Работа выполнена в рамках Государственного Задания № 123021000127–7 «Разработка новой технологии нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии»

The work was carried out within the framework of the State Assignment No. 123021000127–7 “Development of new technology neurorehabilitation of patients after surgery treatment of drug-resistant epilepsy”

Работа выполнена при поддержке компании ПИК-ФАРМА. The work was supported by PIK-PHARMA.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors

Иванова Наталья Евгеньевна / Ivanova Natalia Evgenievna
<http://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Кравцова Светлана Валентиновна / Kravtsova Svetlana Valentinovna
<http://orcid.org/0000-0003-1469-5926>

Фадеева Татьяна Николаевна / Fadeeva Tatyana Nikolaevna
<http://orcid.org/0000-0002-4737-7353>

Денгина Нина Олеговна / Dengina Nina Olegovna
<http://orcid.org/0000-0003-2667-7717>

Одинцова Галина Вячеславовна / Odintsova Galina Vyacheslavovna
<http://orcid.org/0000-0002-7186-0054>

Литература/References

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. <https://doi.org/doi:10.1111/epi.13709>.
2. Russia in Figures. 2016: Statistical Handbook. (Part IV). Moscow: Rosstat. 2016.
3. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Хаузер В.А., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. Эпидемиология эпилепсии в России. 2011: 77–84. [Gusev E. I., Gekht A. B., Khauzer V. A., Mil'chakova L. E., Churilin Yu. Yu. Epidemiology of epilepsy in Russia. 2011: 77–84. (In Russ.)]
4. Котова О. В. Когнитивный дефицит при эпилепсии. РМЖ. 2011;30:1936. [Kotova O. V. Cognitive deficit in epilepsy. RMJ. 2011;30:1936. (In Russ.)]
5. Липатова Л.В., Алексеева Д. В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии больных фармакорезистентной эпилепсией. Сборник методических рекомендаций. Санкт-Петербург. 2018. [Lipatova L. V., Alekseeva D. V. The use of antioxidants in the complex therapy of patients with pharmacoresistant epilepsy. Collection of methodological recommendations. St. Petersburg. 2018. (In Russ.)]
6. Петухова И. С. Особенности медикаментозной коррекции астенического синдрома у больных с симптоматической эпилепсией. Экспериментальная и клиническая медицина. 2016; 4:108–111. [Petukhova I. S. Features of drug correction of asthenic syndrome in patients with symptomatic epilepsy. Experimental and Clinical Medicine. 2016; 4:108–111. (In Russ.)]
7. Иванова Н.Е., Одинцова Г.В., Кравцова С.В. и др. Частота и особенности эпилептического статуса при темпоральной и экстратемпоральной эпилепсии. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2019; 119(4):30–36. [Ivanova N. E., Odintsova G. V., Kravtsova S. V., et al. Frequency and features of epileptic status in temporal and extratemporal forms of epilepsy. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2019; 119(4):30–36. (In Russ.)]
8. Дибуфелон® Инструкция по медицинскому применению препарата, 2019. (ПУ № ЛП-005332) [Dibufelon® Instructions for the medical use of the drug, 2019. (RU No. LP-005332). (In Russ.)]