EDN: DOGEDQ
DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_4_162
УДК 616.8–00

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИБУФЕЛОНА ПРИ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Н. Е. Иванова, К. А. Самочерных, 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. Эпилепсия сохраняет позиции труднокурабельного заболевания. Одним из современных и перспективных направлений поиска новых стратегий лечения труднокурабельных форм эпилепсии является комбинирование АЭП с антиоксидантами, воздействующими на патогенетические аспекты данного заболевания. В 2021 г. компания «ПИК-ФАРМА» вывела на российский рынок новый оригинальный препарат для лечения эпилепсии с международным непатентованным названием «фенозановая кислота» (ФК) — Дибуфелон.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить клиническую эффективность и перспективы применения дибуфелона, по данным обзора литературы и клинического наблюдения

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Дизайн исследования — аналитический обзор научной литературы. Объект исследования — фокальная эпилепсия. Предметом исследования являлись клиническая эффективность и перспективы применения ФК. На клиническом примере показаны эффекты применения Дибуфелона при рецидиве приступов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При исследовании фармакологических свойств препарата установлено, что ФК быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток, достаточно долго находится в организме человека, несмотря на высокий общий клиренс, а также хорошо проникает в органы и ткани, Исследование тканевой доступности ФК подтвердило ее поступление в головной мозг как в зону реализации противосудорожного эффекта. Совместное применение препаратов ФК и вальпроевой кислоты не оказало значимого влияния на их фармакокинетические параметры.

По результатам клинического исследования препарата эффект снижения частоты приступов не менее, чем на 50 % от исходного уровня наблюдался у 41 % пациентов; снизилась частота вторичных генерализованных приступов — в среднем на 75 %. Клинический пример добавления дибуфелона при рецидиве приступов показал хорошую переносимость и эффективность препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Опыт применения Дибуфенола в клинической практике показал, что оптимальным является применение в дополнительной терапии при рецидивах приступов с учетом комплексного антиэпилептического и антиоксидантного действия.

Дибуфенол является новым антиэпилептическим средством с оригинальным механизмом действия, эффективностью в дополнительной терапии при фокальной эпилепсии и благоприятным профилем переносимости

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, оксидантный стресс, феназановая кислота, дибуфелон, рецидив, эффективность, переносимость.

Для цитирования: *Иванова Н. Е., Самочерных К. А., Деньгина Н. О., Одинцова Г. В. Клиническая эффективность и перспективы применения дибуфелона при фокальной эпилепсии (обзор литературы, клинический случай). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(4):162–168. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_4_162*

CLINICAL EFFICACY AND PROSPECTS FOR THE USE OF DIBUFELON IN FOCAL EPILEPSY (LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASE)

N. E. Ivanova, K. A. Samochernykh, N. O. Denigina, G. V. Odintsova

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

SUMMARY. Epilepsy remains a difficult disease to overcome. One of the modern and promising areas in the search for new strategies for the treatment of difficult-to-treat forms of epilepsy is the combination of AEDs with antioxidants that affect the pathogenetic aspects of this disease. In 2021, PIK-PHARMA launched a new original drug for the treatment of epilepsy on the Russian market with the international generic name "fenosanoic acid" (FA) — dibufelon.

AIM: To evaluate the clinical efficacy and prospects of dibufelon using data from the literature review and clinical observation

MATERIALS AND METHODS. Study design — analytical review of the scientific literature. Subject of the study — focal epilepsy. Subject of the study was the clinical efficacy and prospects for the use of FA. The clinical example shows the effects of the use of dibufelon in seizure relapses.

RESULTS. In the study of the pharmacological properties of the drug, it was found that FA is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract into the systemic circulation, remains long enough in the human body despite its high total clearance, and also penetrates well into organs and tissues. The study of the tissue availability of FA confirmed its entry into the brain as the zone of realisation of the anticonvulsant effect. Simultaneous administration of FA and valproic acid did not significantly affect their pharmacokinetic parameters.

According to the results of the clinical trial of the drug, a reduction in seizure frequency of at least 50 % from baseline was observed in 41 % of patients; the frequency of secondary generalised seizures decreased by an average of 75 %. A clinical example of the addition of dibufelon to a relapse of seizures showed good tolerability and efficacy of the drug.

CONCLUSION. Experience with the use of dibufenol in clinical practise has shown that, taking into account its complex antiepileptic and antioxidant effects, it can be optimally used as an adjunctive therapy in seizure relapses.

Dibufenol is a new antiepileptic drug with an original mechanism of action, efficacy in add-on therapy for focal epilepsy and a favourable tolerability profile.

Key words: epilepsy, oxidative stress, fenazanic acid, dibufelon, relapse, efficacy, tolerability

For citation: *Ivanova N. E., Samochernykh K. A., Dengina N. O., Odintsova G. V. Clinical efficacy and prospects for the use of dibufelon in focal epilepsy (literature review, clinical case). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(4):162–168. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_4_162*

Введение. Эпилепсия — глобальная проблема, затрагивающая людей всех возрастов, рас, социальных классов в разных странах и встречается как у мужчин, так и у женщин [1]. Заболевание накладывает огромное физическое, психологическое, социальное и экономическое бремя на физические лица, семьи и страны [2]. Это одно из древнейших известных расстройств нервной системы и несет ответственность за огромное количество страданий [3]. Однако эпилепсия сохраняет позиции труднокурабельного заболевания [4].

В 30–40 % случаев заболевания развиваются фармакорезистентные формы, на которые расходуется 80 % средств, выделяемых на эпилепсию. Приступы представляют угрозу для жизни. Тактика назначения одного препарата при первичном подборе противоэпилептической терапии часто не позволяет достичь контроля приступов, поэтому все чаще эпилептологи выбирают политерапию — одновременное назначение нескольких противосудорожных препаратов [5].

За последнее время на лекарственном рынке появилось много новых антиэпилепттических препаратов (АЭП). В России в антиэпилептическом сегменте рынка зарегистрировано 21 основное международное непатентованное наименование, 133 торговых наименования АЭП в рамках 500 действующих регистрационных удостоверений [6]. Однако проблема фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) остается актуальной. Особый интерес представляет направление разработки АЭП с новыми механизмами действия. У здоровых лиц окислительно-восстановительные реакции являются важной частью любого звена метаболизма и необходимы как для пополнения энергетических потребностей, так и для доставки и утилизации кислорода в тканях. Одним из современных и перспективных направлений поиска новых стратегий лечения труднокурабельных форм эпилепсии является комбинирование АЭП с антиоксидантами, воздействующими на патогенетические аспекты данного заболевания [7].

Доказано, что окислительный стресс играет важную роль в эпилептогенезе. Окислительный (оксидативный) стресс — это процесс, происходящий в организме из-за избытка свободных радикалов и недостатка противодействующих им антиоксидантов [8]. Окислительный стресс представляет собой избыточное накопление активных форм кислорода и свободнорадикальных элементов, оказывающих токсическое действие на нервную систему. Процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) влияет на проницаемость мембран для ионов, изменяет активность ряда мембраносвязанных ферментов. Признанным является факт образования при ПОЛ, наряду с гидроперекисями, целого ряда других токсичных соединений: спиртов, кетонов, альдегидов и диальдегидов, эпоксидов и др. малонового диальдегида — вторичного продукта перекисного окисления липидов. В настоящее время для определения антиоксидантных резервов широко используется уровень супероксиддисмутазы. Семейство супероксиддисмутаз играет ключевую роль в антиоксидантной защите, и обладает потенциалом для терапевтического использования. Коррекция последствий окислительного стресса может обеспечить угнетение процессов эпилептогенеза, предупредить развитие когнитивных и психических нарушений у пациентов с эпилепсией [9].

Помимо фармакорезистентности, важное значение имеет проблема побочных эффектов терапии ПЭП. Практически у 25 % пациентов на фоне приема АЭП на фоне приема того или иного АЭП развиваются тяжелые нежелательные явления, в части случаев требующие отмены АЭП или существенно снижающие качество жизни пациентов и ухаживающих лиц [10]. В таких условиях актуальна разработка и применения в практике АЭП с высокой эффективностью

на фоне хорошей безопасности применения, обладающих благоприятным профилем переносимости, низким тератогенным потенциалом [5].

В 2021 г. компания «ПИК-ФАРМА» заявила о выводе на российский рынок нового оригинального препарата для лечения эпилепсии с международным непатентованным названием «фенозановая кислота» (ФК) [9]. Дибуфелон — новый отечественный АЭП, синтетический антиоксидант из класса пространственно-затрудненных фенолов. Фенозановая кислота также способна оказывать нейропротекторное действие, что может проявляться в улучшении интеллектуально-мнестических и когнитивных функций у пациентов с эпилепсией, а так уменьшении неврологического дефицита и улучшении повседневной двигательной активности. Препарат зарегистрирован в России в составе комбинированной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без под торговым названием Дибуфелон и выпускается в капсулах по 200 мг.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и перспективы применения дибуфелона, назначаемого в дозе 800мг/с при фокальной эпилепсии (по данным обзора литературы и клинического случая).

Материалы и методы.

Описание аналитического процесса

Дизайн исследования — аналитический обзор научной литературы, проведенный междисциплинарной научно-аналитической группой в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова по плану ГЗ № 056-00119-22-00 «Разработка новой технологии нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии» в 2023 г. с иллюстрацией возможности применения препарата на клиническом случае. В научную группу вошли научные сотрудники, практические врачи-неврологи-эпилептологи.

Объект исследования — фокальная эпилепсия. Предметом исследования являлись клиническая эффективность и перспективы применения дибуфелона.

Обзор литературы

Проведен поиск литературы в международных и отечественных базах данных (eLIBRARY, PubMed). В качестве ключевых слов использованы: эпилепсия, антиоксиданты, фенозановая кислота, дибуфелон. В первичный анализ включено 18 публикаций; тезисы и экспериментальные работы на животных не исключены из дальнейшего анализа. В окончательный анализ — 8 статей, отобранных по принципу оценки эффективности по 2 темам: 1 — клиническое применения, 2 — экспериментальные данные.

*Клиническая оценка собственных данны*х

Проведен анализ эффективности применения Дибуфелона у 5 пациентов с выделением перспективных направлений применения препарата. На клиническом примере показаны эффекты применения препарата при рецидиве приступов.

Этические аспекты

Исследование было одобрено ЛЭК ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (18 апреля 2022 года, № : 2304–22).

Результаты

Исследований, посвященных клинической эффективности и безопасности нового препарата, в настоящий момент немного. Практический опыт применения препарата находится в стадии накопления. В этом этапе важными являются исследования фармакокинетики и фармакодинамики препарата

Фармакологические свойства

Кондратенко С.Н. с соавт, 2009 г, с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-спектрофотометрическим детектированием изучена фармакокинетика нового отечественного препарата Дибуфелон (ООО «Консорциум-ПИК», Россия) у 12 здоровых добровольцев после однократного перорального приема в дозе 800 мг. Установлено, что препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток, достаточно долго находится в организме человека, несмотря на высокий общий клиренс, а также хорошо проникает в органы и ткани

Важным вопросом эпилептологии является взаимодействие антиэпилептических препаратов. Опубликованы работы, посвященные исследованию межлекарственного взаимодействия ФК. Вальпроевая кислота и карбамазепин имеют интенсивный метаболизм и высокую степень связывания с белками плазмы крови, что потенциально может способствовать возникновению фармакокинетических взаимодействий с ФК

Косман с соавт, 2022, исследовали фармакокинетику препарата на самцах крыс линии Wistar изучены параметры фармакокинетики после однократного внутрижелудочного введения препарата в дозе 80 мг/кг [11]. В результате исследования установлено, что фенозановая кислота характеризуется быстрым поступлением в системный кровоток и длительным нахождением в нем в неизменном виде, что может быть обусловлено особенностями ее связывания с белками плазмы крови и сравнительно высокой метаболической стабильностью. Изучение проницаемости и транспорта фенозановой кислоты показало, что она предположительно может быть отнесена к соединениям со средней проницаемостью и не является субстратом для транспортного белка Р-гликопротеина, который рассматривается как одна их причин фармакорезистентности. Исследование тканевой доступности фенозановой кислоты подтвердило ее поступление в головной мозг как в зону реализации противосудорожного эффекта.

Карлина с соавт.,2022г, опубликовали результаты изучение фармакокинетического взаимодействия препарата Дибуфелон® с препаратами, планируемыми для совместного применения в клинической практике — вальпроевой кислотой и карбамазепином — на половозрелых собаках при однократном введении

в одной дозе. Совместное применение препаратов фенозановой кислоты и вальпроевой кислоты не оказало значимого влияния на их фармакокинетические параметры [11].

А. А. Яковлева с соавт.,2022, установили, что фенозановая кислота, являющаяся действующим началом препарата «Дибуфелон» и обладающая антиоксидантной активностью, усиливает противосудорожное действие классических противоэпилептических лекарственных средств — вальпроевой кислоты и карбамазепина при экспериментальной модели фокальной эпилепсии у мышей [12]. Нейрохимический анализ показал, что фенозановая кислота повышает уровни тормозных аминокислот таурина и глицина в гипоталамусе и гиппокампе, а вальпроевая кислота увеличивает уровни ГАМК в гипоталамусе, восстанавливая баланс ГАМК/глутамат. Авторы делают вывод, что комбинация феназановой кислоты позволяет снизить эффективные дозировки базовых АЭП, происходит потенцирование эффекта вальпроевой кислоты и карбамазепина.

Клиническая эффективность

Основную информативность представляют результаты проведенного клинического исследования III фазы по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата фенозановой кислоты в качестве вспомогательной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией. По результатам проведенного исследования установлена клиническая эффективность препарата Дибуфелон® капсулы 200 мг производства ООО «ПИК□ФАРМА» (Россия), применяемого в дополнение к базовой противоэпилептической терапии у пациентов с парциальными приступами — продемонстрирована положительная динамика по первичному показателю эффективности и по большинству вторичных показателей. Проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое исследование было проведено в 17 исследовательских центрах. В исследовании приняли участие 120 пациентов старше 18 лет с фокальными эпилептическими приступами, в течение 2 лет не поддающимися контролю при регулярном приеме адекватных доз 2 и более АЭП. Получены статистически значимые ($p<0,05$) изменения в период двойного слепого лечения: снизилась частота парциальных эпилептических приступов — клинический эффект снижения частоты приступов не менее чем на 50 % от исходного уровня наблюдался у 41 % пациентов; снизилась частота вторичных генерализованных приступов □ в среднем на 75 % по сравнению с исходным уровнем; по окончанию фазы двойного слепого лечения у 10 % пациентов парциальные приступы прекратились (относительно невысокое значение показателя определяется исходной резистентностью пациентов к АЭП); увеличилось количество дней без приступов в среднем на 10 % от исходного уровня.

Воронковой К. В. с соавт. 2023 г., по результатам анализа применения дибуфелона у 29 пациентов в когорте из 190 пациентов с эпилепсией предложен так называемый портрет пациента для назначения дибуфелона [9]. Исследователи выделили следующие показания для назначения Дибуфелона пациентам в комплексной терапии фокальной эпилепсии: наличие снижения памяти и внимания, подтвержденного результатами нейропсихологического тестирования; проведение мероприятий по реабилитации в комплексе с терапией пациентам, перенесшим инсульт, черепно-мозговую травму, токсические и другие повреждения головного мозга, постковидный синдром («туман в голове»); нарушение эмоционального фона; пожилой возраст и длительный прием АЭП с прооксидантным эффектом [9].

Пономарева И. В. с соавт,2023 г., оценили возможности оптимизации терапии у пациентов с фокальной эпилепсией, перенесших COVID 19, при наблюдении 20 пациентов с фокальной эпилепсией, которые перенесли COVID-19 и получали Дибуфелон [9]. При оценке частоты эпилептических приступов, степени выраженности астении и качество жизни по полуколичественным шкалам установлено статистически значимое уменьшение частоты билатеральных тонико-клонических приступов и фокальных приступов с утратой сознания, наблюдалось значительное повышение качества жизни. Однако, значимой динамики астении на фоне приема Дибуфелона не установлено. Авторы сделали вывод, что препарат фенозановой кислоты Дибуфелон может быть эффективным средством дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией, перенесших COVID-19.

Иванова Н. Е. с соавт, 2023, при анализе безопасности применения Дибуфелона у 9 пациентов отметили хорошую переносимость. 4 пациентов являлись участниками клинического исследования III фазы по Протоколу DBF01/10 (Дибуфелон), принимавших препарат (по результатам разослепленных данных) [5]. У 5 пациентов опыт применения Дибуфелона оценивался в постмаркетинговом исследовании, из них у 3 мужчин при неконтролируемой эпилепсии и двух женщин с рецидивами приступов. Наибольшая эффективность отмечена при рецидиве приступов. Комплексное действие препарата демонстрирует клинический случай.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 34 лет, диагноз G40.2 «Симптоматическая фокальная эпилепсия», структурная левосторонняя лобная. Узловая перивентрикулярно-субэпендимарная гетеротопия левой лобной доли.

Обратилась срочно с жалобой на рецидив приступов. Фокальный приступ с нарушением осознанности и автоматизмами случился однократно после ремиссии приступов в течение 3 лет на фоне комплекса неблагоприятных факторов: стресс в семье, пропуск приема лакосамида в течение 2-х дней и в период выздоровления от респираторной инфекции. Приступ произошел в дневное время, ауры не отмечалось. В постприступном периоде отмечалась головная боль, разбитость.

Из анамнеза болезни известно, что 1-й приступ случился в возрасте 27 лет. 2-й приступ через 4 месяца. Нарастание частоты приступов до 1 раза в месяц произошло в течение года.

Отмечались приступы двух типов, не провоцируемые менструальным циклом:

S1 — фокальные с нарушением осознанности с автоматизмами (нарушение поведения) с последующей амнезией

S2 — генерализованные тонические приступы с постприступным возбуждением и последующей амнезией.

В анамнезе четыре АЭП: карбамазепин, топирамат, леветирацетам, лакосамид

1-й АЭП — карбамазепин в суточной дозировке 1000 мг/с — отменен (клинического эффекта не было, аггравация миоклоний)

2-й АЭП — топирамат 50 мг/с — при вводе — побочный эффект — мутность зрения, повышение внутриглазного давления — Диагноз: Злокачественная миопия — отменен

3-й АЭП — леветирацетам 3000 мг/с — нестойкий контроль приступов

4-й АЭП — лакосамид 400 мг — переход на политерапию — ремиссия 3 года — переход на монотерапию при подготовке к беременности

Анамнез жизни

Родилась от нормально протекавшей беременности, срочных родов, доношенная

Фебрильные судороги, травмы — отрицает. Наследственность по эпилепсии: не отягощена

Хр. заболевания — хр. тонзиллит. Образование высшее. Работает по специальности — специалист в нефтегазовой отрасли.

Замужем 5 лет, двое детей, здоровы.

На момент рецидива в сентябре 2022 г. принимал лакосамид 200 мг/сут.

При осмотре в неврологическом статусе очаговой патологии нет. Эмоциональный фон снижен, тревожна. По шкале HADS — по 10 баллов тревога и депрессия.

МРТ головного мозга. МР-картина узловой перивентрикулярно-субэпендимарной гетеротопии серого вещества в глубинных отделах левой лобной доли. МР-ангиография — не получено изображения ЗСоА.

ПЭТ с 18-ФДГ — Легкий гипометаболизм глюкозы в левой височной доле, в также в стволе мозга и мозжечке (12 % по сравнению с контрлатеральным участком). Накопления РФП соответственно участкам гетеротопии не определяется, возможно в связи с малыми размерами очагов гетеротопии

Видео-ЭЭГ-мониторинг 4-часовой со сном. Основная биоэлектрическая активность мозга в пределах нормы. По ходу записи бодрствования при нагрузках в лобно-височной области левого полушария регистрируется региональная эпилептиформная активность, представленная редкими одиночными и групповыми высокоамплитудными комплексами, острая-медленная волна, исходящими из глубоких корковых структур.

Рекомендовано ввести в терапию Дибуфелон, постепенно титруя до суточной дозы 800 мг. Основанием для его назначения явились когнитивные нарушения и эмоциональные нарушения, длительный лекарственный анамнез эпилепсии, побочные эффекты АЭП в анамнезе, перенесенное респираторное заболевание.

В дальнейшем приступов не отмечалось. Настроение пациентки улучшилось. Тестирование по ГШТД в пределах нормы. Устроилась на работу в научно-исследовательский институт, с работой справляется. Показатели ЭЭГ по сравнению с предыдущей ЭЭГ индекс эпилептиформной активности и амплитудные значения патологических колебаний существенно снижены.

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует хорошую переносимость Дибуфелона, отсутствие побочных явлений при политерапии. Перевод на политерапию после рецидива приступов позволил избежать повторения приступов с риском фармакорезистентности, ухудшения общего состояния и когнитивных нарушений.

Обсуждение

В работе основное внимание уделено двум направлениям: фармакологическим свойствам нового антиэпилептического препарата фенозановой кислоты и первым клиническим результатам применения препарата Дибуфелон в практической медицине. Проблема фармакорезистентной эпилепсии актуальна и для медикаментозной, и для нейрохирургической эпилептологии, аккумулирующей пациентов с наиболее тяжелыми формами заболевания [13]. Перспективным направлением поиска новых стратегий лечения труднокурабельных форм эпилепсии является сочетанное применение АЭП с препаратами, влияющими на патогенетические звенья данного заболевания [9]. Исследованию роли оксидантного стресса в эпилептогенезе проводятся длительное время и теме посвящено много работ как зарубежных, так и отечественных. Однако актуальность исследований остается высокой. Активизации исследований в данной области в последние годы послужила пандемия COVID-19 и ожидание негативного влияния на течение эпилепсии новой коронавирусной инфекции [14]. Обобщение приобретенного опыта, исследование негативных и позитивных маркеров исходов COVID-19 у пациентов с эпилепсией важно для уточнения механизмов влияния оксидантного стресса на течение эпилепсии [15]. Так оксидантный стресс является одним из ведущих механизмов возникновения иммунопатологических процессов при эпилепсии [16]. Наличие патологии антиоксидантных защитных систем у больных эпилепсией подтверждается тем, что в нейронах эпилептического очага обнаруживаются различные проявления локальной тканевой гипоксии. Оксидантный стресс, возникающий при приступах, оказывает активирует эпилептогенез и негативно влияет на организм в целом.

Применение препарата в политерапии эпилепсии подчеркивает необходимость исследования особенностей взаимодействия с другими антиэпилептическими препаратами. Доказано в экспериментальных работах, что Дибуфелон усиливает противосудорожное действие других АЭП без развития негативных взаимодействий и ухудшения профиля безопасности [10,11].

В клиническом исследовании фенозановой кислоты показано преимущество препарата перед плацебо в виде снижения частоты эпилептических приступов, увеличения длительности бесприступного периода, снижения уровня тревоги и депрессии, повышения общего качества жизни пациентов, также отмечалась тенденция к улучшению когнитивных функций и хорошая переносимость пациентами [7]. Практический опыт применения дибуфелона показал его эффективность у пациентов, перенесших COVID-19, при рецидивах приступов. Дополнительные положительные эффекты на когнитивные функции, астенические проявления расширяют возможности применения препарата, подтверждая уже разработанный так называемый портрет пациента для назначения дибуфелона [9]

Заключение. Опыт применения Дибуфенола в клинической практике показал, что оптимальным является применение препарата в дополнительной терапии при рецидивах приступов с учетом комплексного антиэпилептического и антиоксидантного действия Дибуфенол является новым антиэпилептическим средством с оригинальным механизмом действия, эффективностью в дополнительной терапии при фокальной эпилепсии и благоприятным профилем переносимости.

***Конфликт интересов**. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.*

***Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № ГЗ № 056-00119-22-00 «Разработка новой технологии нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии», номер ЕГИСУ — 122011900530–8 (2021–2023 гг.).*

***Financing.** The work was carried out within the framework of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (No. 056-00119-22-00 Topic 'Development of a new neurorehabilitation procedure for patients after surgical treatment for drug-resistant epilepsy'). EGISU No. 123021000127–7 (2021–2023).*

ORCID авторов / ORCID of authors

Иванова Наталия Евгеньевна/ Ivanova Natalia Evgenievna https://orcid.org/ 0000-0003-2790-0191

Самочерных Константин Александрович/ Samochernykh Konstantin Aleksandrovich https://orcid.org/0000000303500249

Деньгина Нина Олеговна/ Dengina Nina Olegovna https://orcid.org/0000-0003-2667-7717

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

Литература/ References

1. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М., 2019. 896 с. [V.A. Karlov. Epilepsy in children and adults, in women and men. Moscow, 2019; 896 p.]
2. Михайлов В. А. Актуальные вопросы эпилептологии — стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010;2(3):39–44. [Mikhailov V.A. Topical issues of epileptology — stigmatization, quality of life and rehabilitation of patients. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2010;2(3):39–44. (In Russ.)]
3. Парфенова Е. В., Ридер Ф. К., Герсамия А. Г. Социокультурные аспекты и различные виды стигматизации при эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1S):89–95. [Parfenova EV, Rider FK, Gersamia AG. Sociocultural aspects and different types of stigmatization in epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;(Special Issue 1):89–95]. https://doi.org/10.14412/2074–2711–2018–1S-89–95
4. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*. 2020;72(3):606–638. https://doi.org/10.1124/pr.120.019539.
5. Иванова Н. Е., Одинцова Г. В., Олейник А. А., Щетинина А. М. Беременность и эпилепсия: фокус на изменение частоты приступов и акушерские осложнения. Прогресс в исследованиях и отставание в практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):77–82. [Ivanova N. E., Odintsova G. V., Oleinik A. A., Shchetinina A. M. Pregnancy and epilepsy: focus on seizure frequency changes and obstetric complications. Progress in studies and lag in practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):77–82.] https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-6-77-82
6. Романов А. С., Шарахова Е. Ф. Маркетинговые исследования национального рынка противоэпилептических препаратов. Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;(4):48–60. [Romanov A. S., Sharakhova E. F. Marketing research of the national antiepileptic drug market. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;(4):48–60.] https://doi.org/10.31549/2542-1174-2022-6-4-48-60
7. Бурд С. Г., Лебедева А. В., Пантина Н. В., Рублева Ю. В., Пизова Н. В. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021;121(10):5259. [Burd SG, Lebedeva AV, Pantina NV, Rubleva YuV, Pizova NV. Clinical results and prospects for the use

of phenosanic acid in patients with focal epilepsy. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(10):5259. (In Russ.)] https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152

8. Федин А.И., Старых Е.В., Торшин Д.В. Окислительный стресс при эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(1):97101. [Fedin AI, Starykh EV, Torshin DV. Oxidative stress in epilepsy. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119(1):97101. (In Russ.)] https://doi.org/10.17116/jnevro201911901197
9. Воронкова К.В., Алиева А.М., Никитин И.Г., Мусина Г.М., Сурская Е.В. и др. Роль фенозановой кислоты в лечении пациентов с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(2):151157. [Voronkova KV, Alieva AM, Nikitin IG, Musina GM, Surskaya EV, et al. The role of the phenosanic acid in the combined treatment of patients with epilepsy. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2023;123(2):151157. (In Russ.)] https://doi.org/10.17116/jnevro2023123021151
10. Ковалева И.Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1):51–61. [Kovaleva I. Yu. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017;9(1):51–61. (In Russ.)] https://doi.org/10.17749/2077–8333.2017.9.1.051–061
11. Карлина М.В., Косман В.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А.Н., Макаров В.Г. Экспериментальное исследование фармакокинетики наносистемы кетопрофена для ингаляционного введения. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016;79(7):21–24. [Carlina M.V., Cosman V.M., Pozharitskaya O.N., Shikov A.N., Makarova M.N., Makarov V.G., Balabanyan V.Y. Experimental study of the pharmacokinetics of rifabutin in liposomal form. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2013;(2):37–41. (In Russ.)]
12. Яковлева А.А., Литвинова С.А., Воронина Т.А., Ивашова Д.М. и др. Изучение потенцирования эффектов вальпроевой кислоты и карбамазепина фенозановой кислотой с анализом нейрохимических показателей. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022: 85(12), 31–37. [Voronina T.A., Litvinova S.A., Gladysheva N.A., Yakovleva A.A. Study of the electrophysiological mechanisms of anticonvulsant action of the original levetiracetam analog the compound GIZH-290. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2021;(1):38–44. (In Russ.)] https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-1-38-44
13. Одинцова Г.В., Александров М.В., Улитин А.Ю., Колотева А.В. Влияние длительности заболевания на течение эпилепсии у пациентов нейрохирургического профиля. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018;10(3):44–51. [Odintsova G.V., Aleksandrov M.V., Ulitin A. Yu., Koloteva A.V. Duration of epilepsy and severity of the disease in neurosurgical patients. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018;10(3):44–51. (In Russ.)] https://doi.org/10.17749/2077–8333.2018.10.3.044–051
14. Zalpoor H, Akbari A, Nabi-Afjadi M, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1α) stimulated and P2X7 receptor activated by COVID-19, as a potential therapeutic target and risk factor for epilepsy. *Hum Cell*. 2022;35(5):1338–1345. https://doi.org/10.1007/s13577-022-00747-9.
15. Карлов В.А., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Миронов М.Б., Рублева Ю.В. Эпилепсия и COVID-19. Тактика и лечение. Рекомендации Российской противоэпилептической Лиги. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2020: 12(1); 84–88. [Karlov V.A., Burd S.G., Lebedeva A.V., Mironov M.B., Rubleva Yu.V. Epilepsy and COVID-19. Tactic and treatment. Recommendations of Russian League Against Epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2020;12(1):84–88. (In Russ.)] https://doi.org/10.17749/2077–8333.2020.12.1.84–88
16. Terrone G, Balosso S, Pauletti A, Ravizza T, Vezzani A. Inflammation and reactive oxygen species as disease modifiers in epilepsy. *Neuropharmacology*. 2020;167:107742. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107742.