

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2020 Том 12 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol. 12 №3

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Терапия окскарбазепином впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности

Карлов В.А.¹, Кожокару А.Б.², Власов П.Н.¹,
Пушкар Т.Н.¹, Орлова А.С.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Делегатская, 20-1, 127473 Москва, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (ул. Живописная, д. 46, Москва 123182, Россия)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва 119048, Россия)

Для контактов: Кожокару Анжела Борисовна, e-mail: angela.neural@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. В терапии фокальной эпилепсии (ФЭ) окскарбазепин (ОКС) разрешен в качестве препарата стартовой и дополнительной терапии, а в терапии ФЭ у детей является препаратом выбора. ОКС в РФ применяется с 2007 г., однако исследований по его эффективности и переносимости в российской популяции насчитываются единицы.

Цель. Оценка эффективности и переносимости терапии ОКС у пациентов с впервые выявленной ФЭ.

Материалы и методы. В исследование включены 103 пациента с ФЭ в возрасте 44,32±19,71 года: 56 (54,4%) мужчин и 47 (45,6%) женщин. В зависимости от суточной дозы ОКС пациенты были разделены на 3 подгруппы: до 1200 мг/сут (n=20; 19,4%); 1200 мг/сут. (n=67; 65,1%) и более 1200 мг/сут. (n=16; 15,5%). При каждом посещении (исходное, через 1, 3, 6 и 12 мес. терапии) проводили видео-ЭЭГ-мониторинг. Эффективность терапии оценивали по следующим показателям: удержание на терапии, отсутствие приступов, снижение их частоты более 50%, менее 50% – недостаточный эффект. Нежелательные явления (НЯ) оценивали по шкале «Оценка побочных эффектов при лечении АЭП» (англ. Side Effects of Anti-Epileptic Drugs, SIDAED) и по появлению фармакодинамической аггравации (увеличение частоты приступов относительно исходной и/или появлению нового типа).

Результаты. Удержание на монотерапии ОКС за 12-месячный период отмечено в 71 (69,0%) случае, из которых в 16 (15,5%) случаях применяли препарат в дозировке менее 1200 мг/сут., в 46 (44,7%) случаях – 1200 мг/сут. и в 9 (8,8%) случаях – более 1200 мг/сут. Суммарная частота непереносимых НЯ за период наблюдения составила 13,6% (n=14). При сравнении исходного индекса эпилептиформной активности (ИЭА) и через 12 мес. терапии ОКС было достигнуто снижение ИЭА в 6,9 раза (p<0,05).

Заключение. ОКС является эффективным препаратом для инициального лечения ФЭ у подростков и взрослых с хорошей переносимостью. Снижение ИЭА за 12 мес. практически в 7 раз позволяет рассматривать его в качестве объективного количественного маркера эффективности проводимой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Фокальная эпилепсия, индекс эпилептиформной активности, окскарбазепин, эффективность, переносимость, нежелательные явления (НЯ), гипонатриемия.

Статья поступила: 09.06.2020 г.; **в доработанном виде:** 16.09.2020 г.; **принята к печати:** 30.09.2020 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансовая поддержка исследования отсутствует.

Вклад авторов

Кожокару А.Б., Пушкар Т.Н., Орлова А.С. – разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста. Карлов В.А., Власов П.Н. – написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Для цитирования

Карлов В.А., Кожокару А.Б., Власов П.Н., Пушкар Т.Н., Орлова А.С. Терапия окскарбазепином впервые выявленной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (3): 137–146. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.035>

Epileptiform activity index for assessing oxcarbazepin therapy of newly-diagnosed focal epilepsy in adolescents and adults

Karlov V.A.¹, Kozhokaru A.B.², Vlasov P.N.¹, Pushkar T.N.², Orlova A.S.³

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20-1 Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russia)

² State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (Zhivopisnaya Str., 46, Moscow 123182, Russia)

³ Sechenov University (8-2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia)

Corresponding author: Anzhela B. Kozhokaru, e-mail: angela.neural@gmail.com

SUMMARY

Introduction. Oxcarbazepine (OXC) is approved for initial and adjunctive therapy of focal epilepsy (FE), being also a drug of choice in case of pediatric FE. Despite that OXC has been used in the Russian Federation (RF) since 2007, studies assessing its efficacy and tolerability are scarce.

Aim. To evaluate efficacy and tolerability of OXC therapy in patients with newly-diagnosed epilepsy.

Patients and methods. There were enrolled 103 patients (56 (54.4%) into the study: males and 47 (45.6%) females with FE, aged 44.32±19.71 years. Depending on the OXC daily dose, all patients were divided into 3 subgroups: <1200 mg/day (n=20; 19.4%); 1200 mg/day (n=67; 65.1%), and > 1200 mg/day (n=16; 15.5%). Video-electroencephalographic (video-EEG) monitoring was performed at each visit (at baseline, 1, 3, 6 and 12 months after then onset of therapy). Treatment efficacy was assessed by using the criteria of retention on treatment, seizure absence, seizure rate decrease by >50%, seizure rate decrease by <50% (insufficient efficacy). Adverse effects (AEs) were assessed in accordance to the Side Effects of Anti-Epileptic Drugs (SIDAED) treatment scale and emerging pharmacodynamics aggravation (increased seizure rate compared to baseline/emergence of new seizure type).

Results. It was found that retention on OXC monotherapy during the 12-month follow-up period was achieved in 69.0% (n=71) patients, among which 15.5% (n=16) received less than OXC at dose of 1200 mg/day, 44.7% (n=46) – 1200 mg/day, and 8.8% (n=9) – more than 1200 mg/day, respectively. Total rate of intolerable AEs during the follow-up period was 13.6% (n=14). Comparing initial vs. 12-month timepoint EAI magnitude after the onset of OXC therapy revealed that it was significantly decreased by 6.9-fold (p<0.05).

Conclusions. OXC is an effective drug for the initial treatment of FE in adolescents and adults highlighted with favorable tolerability profile. 12-month follow-up monitoring demonstrated that EAI was reduced almost by 7-fold allowing to consider it as an objective quantitative marker for assessing treatment efficacy.

KEY WORDS

Focal epilepsy, epileptiform activity index, oxcarbazepine, efficacy, tolerability, hyponatremia, side effects.

Received: 06.05.2020; **in the revised form:** 16.09.2020; **accepted:** 30.09.2020

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

There is no financial support for the study.

Contribution of authors

Kozhokaru A.B., Pushkar T.N., Orlova A.S. — study concept and design, collection, analysis and processing of materials, text writing;

Karlov V.A., Vlasov P.N. — text writing and editing, final manuscript approval.

For citation

Karlov V.A., Kozhokaru A.B., Vlasov P.N., Pushkar T.N., Orlova A.S. Epileptiform activity index for assessing oxcarbazepin therapy of newly-diagnosed focal epilepsy in adolescents and adults. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020; 12 (3): 137–146 (in Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.035>

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Считается, что эффективная лекарственная терапия позволяет достигнуть долгосрочной ремиссии почти у 70% пациентов с эпилепсией вскоре после начала лечения с использованием монотерапии противэпилептическим препаратом (ПЭП) [1]. Современные рекомендации Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) предполагают, что у детей и взрослых с эпилепсией, по возможности, лечение должно проводиться одним ПЭП [2]. У оставшихся 30% пациентов отмечается рефрактерная или резистентная к лечению эпилепсия, которая зачастую требует лечения комбинацией ПЭП или применения альтернативных, в том числе хирургических, методов лечения [3].

Оскарбазепин (ОКС) является относительно новым ПЭП и обладает химическими свойствами, сходными с родственным препаратом – карбамазепином. 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 переходом в билатеральные тонико-клонические у детей в возрасте от 1 мес. и старше, а также при тонико-клонических приступах у детей в возрасте от 2 лет и старше [4,5].

В соответствии с рекомендациями Международной противэпилептической лиги ОКС входит в группу ПЭП третьей линии (уровень исследований C) в терапии фокальной эпилепсии (ФЭ) наряду с габапентином, ламотриджином, фенobarбиталом, топираматом и является препаратом выбора в терапии ФЭ у детей [6].

В настоящее время считается, что современные ПЭП (ОКС, леветирацетам, ламотриджин, лакозамид и топирамат) могут рассматриваться в качестве монотерапии ФЭ, так как их эффективность, по данным исследований, сопоставима с более старыми препаратами (карбамазепином, клобазамом и вальпроатом), а переносимость лучше [7].

ОКС одобрен для применения в качестве препарата первой линии при монотерапии ФЭ [8]. Результаты многочисленных сравнительных клинических исследований монотерапии впервые выявленной ФЭ демонстрируют сходную эффективность ОКС, фенитоина и карбамазепина с медленным высвобождением при, вероятно, лучшей переносимости ОКС [9].

Однако, по данным Подкомитета по разработке, распространению и внедрению рекомендаций Американской академии неврологии и Американского общества по изучению эпилепсии, сведения об эффективности ОКС в терапии впервые выявленной эпилепсии у взрослых по результатам исследований высокого качества отсутствуют [10].

Монотерапия ОКС обычно хорошо переносится и реже отменяется в связи с нежелательными явлениями (НЯ) по сравнению с другими препаратами как в детской, так и во взрослой выборке [11,12]. Наиболее распространенные побочные эффекты, регистрируемые более чем у 5% участников исследований, получавших монотерапию ОКС, сходны как у взрослых, так и у детей, и включают сонливость, головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, утомляемость и аллергическую сыпь [4].

Цель – оценка эффективности и переносимости терапии ОКС у пациентов с впервые выявленной ФЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

В исследование включены 103 пациента с ФЭ в возрасте $44,32 \pm 19,71$ года (от 16 лет до 81 года): 56 (54,4%) мужчин и 47 (45,6%) женщин.

Критерии включения: 1) впервые выявленная ФЭ; 2) информированное согласие на участие в исследовании.

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

Основными эпилептическими синдромами были височная ($n=52$; 50,5%), лобная ($n=42$; 40,8%), затылочная ($n=4$; 3,9%) и теменная ($n=5$; 4,8%) эпилепсии. Генетические, возраст-зависимые формы ФЭ в исследование не включали.

В 44 (42,7%) случаях при МРТ головного мозга выявлены следующие структурные изменения: глиоз ($n=31$; 30,1%; в том числе вследствие закрытой черепно-мозговой травмы – $n=15$; 14,6%, и острого нарушения мозгового кровообращения – $n=16$; 15,5%);

склероз гиппокампа (n=4; 3,8%); фокальная корковая дисплазия (n=1; 1,0%); каверномы различной локализации (n=8; 7,8%).

При анализе частоты приступов было выявлено, что у 38 (36,9%) пациентов наблюдались единичные (1 раз в полгода) приступы, у 30 (29,1%) – редкие (1 раз в 2–мес.), у 34 (33,0%) – частые (менее 3 раз в 1 мес.) и лишь у 1 (1,0%) – очень частые (более 3 раз в 1 мес.).

У большинства пациентов приступы были одиночные (n=67; 65,0%), у трети – повторяющиеся, двукратные (n=33; 32,0%), реже наблюдались серийные (n=1; 1,0%) и эпилептический статус (n=2; 2,0%).

В зависимости от суточной дозы ОКС пациенты были разделены на 3 подгруппы: до 1200 мг/сут. (n=20; 19,4%); 1200 мг/сут. (n=67; 65,1%) и более 1200 мг/сут. (n=16; 15,5%).

Диагноз устанавливали на основании современного определения заболевания, критериев эпилептического синдрома и типа приступов в соответствии с рекомендациями Международной противэпилептической лиги (ILAE, 2017) [13].

Все пациенты прошли клинико-неврологическое обследование. Исходно и в последующем при необходимости проводили клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

При каждом посещении осуществляли видео – ЭЭГ-мониторинг в течение 4–24 ч:

- в период бодрствования оценивали доминирующий ритм, показатели альфа-, бета-, тета- и дельта-активности, регионального замедления в тета-, дельта-диапазоне;
- во время сна – наличие/отсутствие фаз и стадий сна, физиологических паттернов сна;
- в бодрствовании до сна, во время сна, после сна и во время фрагментарных пробуждений оценивали фокальную, диффузную и генерализованную эпилептиформную активность с расчетом усредненного количественного индекса эпилептиформной активности (ИЭА), наличие эпилептических приступов (фокальных и генерализованных) и их субклинических паттернов.

ИЭА рассчитывали по формуле:

$$\text{ИЭА} = \frac{\text{Количество разрядов}}{\text{Единица времени (продолжительность исследования)}} \times 100.$$

Также оценивали суммарный ИЭА, представляющий сумму ИЭА, полученных в периоды бодрствования до и после сна, во время сна и фрагментарных пробуждений.

Длительность исследования составила 12 мес., в течение которых было 5 контрольных посещений: первое – установление диагноза и согласие пациента начать противэпилептическую терапию. Второй визит назначали через 1 мес. от приема стартовой до насыщающей дозы ПЭП-терапии; 3-е посещение – через 2 мес. от начала ПЭП-терапии; 4-й визит – через 6 мес. от начала терапии; 5-й визит – через 12 мес. от начала терапии. При необходимости смены терапии

по причине недостаточной эффективности или возникновении побочных эффектов проводили внеочередное посещение врача.

Эффективность терапии ОКС оценивали по таким показателям, как: медикаментозная ремиссия; «ре-спондеры» – снижение частоты приступов более чем на 50%; недостаточный эффект – снижение частоты приступов менее 50%; «удержание на терапии» – комплексный показатель эффективности/переносимости; появление новых типов приступов и/или учащение приступов – фармакодинамическая аггравация.

Дозу препарата повышали при необходимости коррекции схемы терапии ОКС на фоне отсутствия контроля над приступами и признаков непереносимости. В случае отсутствия контроля над приступами, когда пациент получал максимально переносимую дозу, ее снижали и добавляли второй ПЭП с дальнейшей оценкой эффективности данной комбинации и последующей возможной отменой ОКС. При возникновении непереносимых дозозависимых побочных эффектов на начальных этапах подбора дозы проводили быструю замену ОКС [1].

НЯ подразделяли на переносимые, которые корректировались варьированием дозы ОКС либо назначением дополнительных лекарственных средств, и «серьезные», непереносимые, потребовавшие замены ОКС. НЯ оценивали по шкале «Оценка побочных эффектов при лечении АЭП» (SIDAED), которая включает 10 категорий / 46 пунктов. При 20 баллах и менее НЯ рассматривали как переносимые, более 20 баллов – как непереносимые, требующие смены ПЭП.

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). При статистической обработке данных нормальность распределения определял по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные представлялись как $M \pm SD$ (M – средняя, SD – стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиана (25-й и 75-й перцентили) – при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовали критерий Манна-Уитни, при этом различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С целью определения взаимосвязи суммарного ИЭА с клинической характеристикой заболевания был проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана ($\leq 0,2$ – очень слабая корреляция; $0,2–0,5$ – слабая корреляция; $0,5–0,7$ – средняя корреляция; $0,7–0,9$ – высокая корреляция; $\geq 0,9$ – очень высокая корреляция).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Индекс эпилептиформной активности

Суммарный ИЭА до начала лечения составил 7,92 [0; 12,46]. Через 1 мес. после начала приема и титрования ПЭП до насыщающей дозы (2-й визит) наблюдали его снижение до 3,99 [0,66; 9,32] ($p < 0,001$), через 3 мес. (3-й визит) ИЭА составил 1,66 [0; 3,73], через 6 и 12 мес. (4-й и 5-й визиты) – 1,46 [0; 2,66]

и 1,14 [0; 2,47] (рис. 1). В целом за оцениваемый период наблюдения ИЭА снизился в 6,9 раза ($p < 0,05$).

Суммарный ИЭА был прямо пропорционален назначенной дозировке препарата: у пациентов, которым ОКС был назначен в дозировке < 1200 мг/сут., суммарный ИЭА составил 4,21 [0; 11,02], что было в 1,97 и 2,3 раза меньше, чем у пациентов, которые получали препарат в дозировке 1200 мг/сут. (8,31 [0; 13,2]) и более 1200 мг/сут. (9,68 [0; 12,5]) ($p < 0,001$). На 2-м визите во всех трех подгруппах отмечено умень-

шение суммарного ИЭА – в 2,8 раза у пациентов, которые получали препарат в дозировке менее 1200 мг/сут. ($p < 0,001$), в 2,1 раза у тех, кто получал препарат в дозировке 1200 мг/сут. ($p = 0,002$), и лишь в 1,2 раза у тех, кто получал ОКС в дозировке более 1200 мг/сут. ($p > 0,05$). На последующих визитах (3–5-й) наблюдали незначительное снижение суммарного ИЭА (см. рис. 1). Индекс по всем пациентам независимо от дозы ОКС практически повторял линию для 1200 мг/сут.

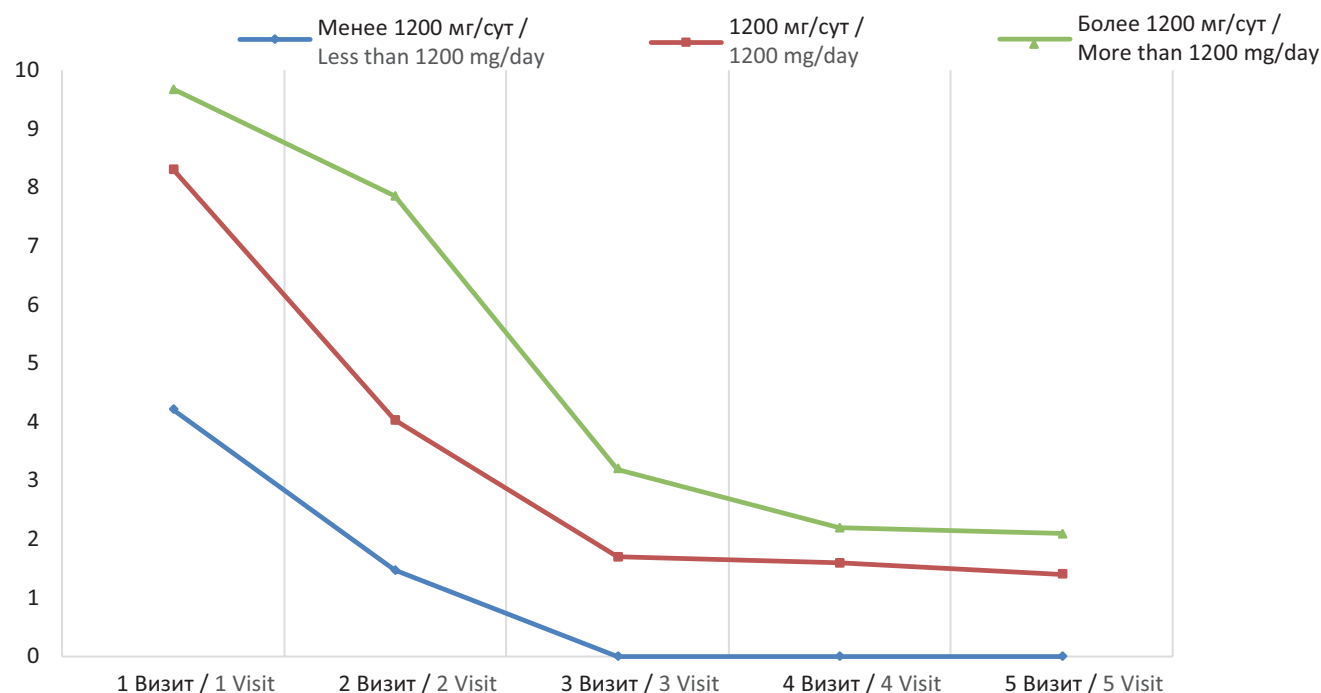


Рисунок 1. Динамика суммарного ИЭА у обследуемых пациентов в зависимости от получаемой дозировки ОКС.

Примечание. ИЭА - индекс эпилептиформной активности; ОКС - окскарбазепин.

Figure 1. OXC dose-dependent dynamics in total EAI in patients examined.

NOTE. EAI - Epileptiform activity index; OXC - oxcarbazepine.

Таблица 1. Коррекция схемы терапии у обследованных пациентов.

Table 1. Adjusted treatment protocol in patients examined.

Терапевтическая тактика / Therapeutic strategy	Визит / Visit				Итого / Total
	2-й / 2nd	3-й / 3rd	4-й / 4th	5-й / 5th	
	абс (%) / abs. (%)	абс (%) / abs. (%)	абс (%) / abs. (%)	абс (%) / abs. (%)	абс (%) / abs. (%)
Увеличение дозы основного препарата (ОКС) / Dose increasing of main drug (OXC)	2 (1,9)	1 (1,0)	–	–	3 (2,9)
Смена препарата (монотерапия) / Drug change (monotherapy)	8 (7,8)	4 (3,8)	1 (1,0)	1 (1,0)	14 (13,6)
Снижение дозы основного препарата и/или добавление второго препарата / Decreasing the dose of the main drug and/or adding a second drug	8 (7,8)	5 (4,9)	3 (2,9)	2 (1,9)	18 (17,5)

Примечание. ОКС - окскарбазепин.

Note. OXC - oxcarbazepine.

Выявлена корреляционная взаимосвязь суммарного ИЗА и динамики частоты приступов на 3-м ($r=0,451$; $p<0,001$), 4-м ($r=0,250$; $p=0,011$) и 5-м ($r=0,238$; $p=0,026$) визитах, что позволяет рассматривать суммарный ИЗА в качестве объективного количественного маркера эффективности проводимой терапии.

Коррекция схемы терапии

На 2-м визите коррекция смены терапии была проведена у 18 (17,5%) пациентов, на 3-м визите – у 10 (9,7%), на 4-м – у 4 (3,9%) и на 5-м – у 3 (2,9%) пациентов (табл. 1).

Эффективность ПЭП терапии у всех пациентов к 12-му месяцу наблюдения

В таблице 2 представлена динамика частоты приступов у всех включенных в исследование пациентов за период наблюдения 12 мес.

Как следует из таблицы 2, монотерапию ОКС через 12 мес. проводили у 71 (69,0%) пациента: ремиссия была достигнута у 63 (61,2%); снижение частоты приступов более 50% – у 8 (7,8%). Перевод на монотерапию другими препаратами был осуществлен у 14 (13,6%) пациентов. Дуотерапию с использованием ОКС осуществляли у 18 (17,4%): ремиссия отмечена в 4 (3,9%) случаях; «респондеры» – в 6 (5,8%); недостаточный эффект – в 8 (7,8%) случаях.

Удержание на монотерапии ОКС

Показатель удержания на терапии является производным от эффективности/переносимости и оцени-

вается за 12-месячный период наблюдения (табл. 3).

Как следует из таблицы 3, удержание на монотерапии было достигнуто в 71 (69,0%) случае. Отметим, что максимально эффективной дозой ОКС при ФЭ оказалась доза 1200 мг/сут.

Нежелательные явления

При оценке нежелательных явлений (НЯ) по шкале SIDAED в 14 (13,6%) случаях возникли непереносимые НЯ, потребовавшие смены ПЭП, среди которых: 8 (7,8%) на 2-м визите, 4 (3,8%) на 3-м визите, 1 (1,0%) и 1 (1,0%) на 4-м и 5-м визите соответственно. Среди НЯ наиболее часто встречались симптомы со стороны ЦНС, поведенческие нарушения, симптомы депрессии, когнитивные нарушения, нарушения координации, нарушения со стороны зрения, головная боль, диспепсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

В 2 (1,9%) случаях у пациентов со структурной (лобной) эпилепсией с фокальным моторным (версивным) началом и переходом в билатеральные тонико-клонические развился феномен фармакодинамической аггравации в виде учащения приступов (на 2-м и 3-м визите соответственно), что потребовало смены терапии.

В 12 (11,6%) случаях наблюдали явления гипонатриемии, по поводу которых проведена смена ПЭП. Следует отметить, что связи между дозировкой ОКС и непереносимыми НЯ, а также корреляции между НЯ и ИЗА выявлено не было. Однако при сравнении суточных дозировок более 1200 мг и менее 1200 мг были выявлены достоверные различия на 4-м и 5-м визите, $p=0,038$ и $p=0,046$ соответственно (табл. 4).

Таблица 2. Динамика частоты приступов у всех пациентов за 12 мес.

Table 2. A 12-month follow-up dynamics in seizure rate in total patient cohort.

Терапия / Therapy	Ремиссия по приступам / Seizure remission	Снижение частоты более 50% / More than 50% seizure frequency reduction	Снижение частоты менее 50% (недостаточная эффек- тивность) / Less than 50% seizure frequency reduction (insufficient effectiveness)	Всего / Total
	абс (%) / abs. (%)	абс (%) / abs. (%)	абс (%) / abs. (%)	абс (%) / abs. (%)
<i>Монотерапия / Monotherapy</i>				
Окскарбазепин / Oxcarbazepine	63 (61,2)	8 (7,8)	–	71 (69,0)
Леветирацетам / Levetiracetam	3 (2,9)	4 (3,9)	–	7 (6,8)
Вальпроевая кислота / Valproic acid	4 (3,9)	2 (1,9)	–	6 (5,8)
Топирамат / Topiramate	1 (1,0)	–	–	1 (1,0)
<i>Дуотерапия / Duotherapy</i>				
ОКС+вальпроевая кислота / OXC+ Valproic acid	1 (1,0)	–	1 (1,0)	2 (1,9)
ОКС+леветирацетам / OXC+Levetiracetam	3 (2,9)	6 (5,8)	5 (4,9)	14 (13,6)
ОКС+лакосамид / OXC+ lacosamide	–	–	2 (1,9)	2 (1,9)
Итого / Total	75 (72,8)	20 (19,4)	8 (7,8)	103 (100)

Таблица 3. Удержание на монотерапии окскарбазепином (ОКС) в соответствии с суточной дозой.

Table 3. OXC daily dose-dependent monotherapy retention.

Показатель / Parameter	Дозировка ОКС / OXC dosage			Всего (n=103; 100%) / Total
	<1200 мг/сут. / <1200 mg/day	1200 мг/сут. / 1200 mg/day	>1200 мг/сут. / >1200 mg/day	
Удержание на терапии ОКС / Retention in therapy with OXC	16 (15,5%)	46 (44,7%)	9 (8,8%)	71 (69,0%)
Ремиссия / Remission	16 (15,5%)	41 (39,8%)	6 (5,9%)	63 (61,2%)
Эффективность более 50%, «респондеры» / More than 50% efficiency (responders)	–	5 (4,9%)	3 (2,9%)	8 (7,8%)
Отмена в связи с НЯ или фармакодинами- ческой аггравацией и перевод на монотера- пию другими ПЭП / Cancellation due to adverse effects or pharmacodynamic aggregation and switching to monotherapy by other AEDs	–	–	–	14 (13,6%)
Перевод на дуотерапию ОКС в связи с недо- статочной эффективностью монотерапии / Transfer to duotherapy with OXC due to insufficient efficiency of the monotherapy	–	–	–	18 (17,4%)

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

ОКС является препаратом первой линии в терапии ФЭ у детей [5] и взрослых [1,4,6,11]. ОКС по химической структуре сходен с карбамазепином, однако обладает более благоприятным фармакокинетическим профилем и переносимостью [14].

Проведенное исследование выявило наличие прямой взаимосвязи суммарного ИЭА с изменением частоты приступов на 3-м ($r=0,451$; $p<0,001$), 4-м ($r=0,250$; $p=0,011$) и 5-м ($r=0,238$; $p=0,026$) визите, что позволяет рассматривать суммарный ИЭА в качестве объективного количественного маркера эффективности проводимой терапии.

Суммарный ИЭА до начала лечения составил 7,92 [0; 12,46]. Через 1 мес. после начала приема и титрования ПЭП до насыщающей дозы (2-й визит) наблюдали его снижение до 3,99 [0,66; 9,32] ($p<0,001$), через 3 мес. (3-й визит) ИЭА составил 1,66 [0; 3,73], через 6 и 12 мес. (4-й и 5-й визиты) – 1,46 [0; 2,66] и 1,14 [0; 2,47]. В целом за оцениваемый период наблюдения суммарный ИЭА снизился в 6,9 раза ($p<0,05$) и был прямо пропорционален назначенной дозировке ОКС.

В настоящем исследовании показатель «удержания на монотерапии ОКС» на протяжении 12 мес. был достигнут в 71 (69,0%) случае, из которых в 16 (15,5%) случаях пациенты получали препарат в дозировке менее 1200 мг/сут., в 46 (44,7%) – 1200 мг/сут. и в 9 (8,8%) – более 1200 мг/сут. Ремиссия по приступам на монотерапии ОКС была достигнута в 63 (61,2%) случаях, снижение частоты приступов более 50% («респондеры») отмечено в 8 (7,8%) случаях. Смена ОКС на другие препараты осуществлена в 14 (13,6%) случаях, дуотерапия на основе ОКС – в 18 (17,4%) случаях. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами А.С. Петрухина с соавт., согласно которым ремиссия была достигнута у 39 (81,3%) пациентов, получавших ОКС. Данное исследование было проведено у детей, его продолжительность составила 6 мес. [15]. В другом исследовании, проведенном К.Ю. Мухиным с соавт., также подтверждается эффективность ОКС у детей – удержание на терапии в течение 12 мес. составило 75% ($n=15$) [16].

Во взрослой популяции оценка эффективности монотерапии ОКС в РФ проводилась только С.Г. Бурдом с соавт.: период наблюдения составил всего 12

Таблица 4. Средний балл нежелательных явлений (НЯ) по шкале SIDAED в зависимости от дозы.

Table 4. Mean Adverse Effects (AE) score on SIDAED depending on daily dose.

Доза, мг/сут. / Dosage, mg/day	Визит / Visit			
	2-й / 2nd	3-й / 3rd	4-й / 4th	5-й / 5th
<1200	6,45±1,2	4,05±1,05	2,2±0,50	2,75±1,01
1200	7,82±0,79	4,69±0,57	2,97±0,25	5,5±1,69
>1200	5,31±0,62	4,69±0,78	4,88±1,34 ($p=0,038$)	5,5±1,68 ($p=0,046$)

Примечание. p – значимые различия между пациентами, получающими ОКС в дозировке менее и более 1200 мг/сут.

Note. p - significant differences between patients using treatment with OXC less than 1200 mg/day vs more than 1200 mg/day.

нед, осуществлялась стартовая терапия ОКС либо вторая монотерапия ОКС в связи с неэффективностью исходного ПЭП. Показателем эффективности терапии была доля пациентов, у которых достигнут 50% контроль над приступами. Из пациентов, завершивших исследование, позитивный ответ на терапию выявлен у 93,2% больных, полный контроль над приступами достигнут у 34,9% [17].

В исследовании Х. Зои (2015) у 49 (48,0%) пациентов на фоне монотерапии ОКС удалось достичь полного контроля эпилептических приступов [16], в то время как в ранее проведенных исследованиях эффективности и безопасности ОКС по сравнению с вальпроевой кислотой [18] и карбамазепином [19] доля пациентов, у которых удалось достичь полного прекращения приступов на фоне терапии ОКС, составляла 55–60%. В рамках проспективного открытого исследования монотерапия ОКС обеспечивала отсутствие приступов у 62,6% пациентов [20].

В проведенном исследовании непереносимые НЯ, оцененные по шкале SIDAED, наблюдались в 14 (13,6%) случаях. В исследовании А.С. Петрухина с соавт. НЯ отмечены в 6,7% (n=4) [15]; К.Ю. Мухина с соавт. (2015) – в 10% (n=2) [16]; С.Г. Бурда с соавт. серьезные НЯ наблюдали в 3,2% [17], Е. Dogan с соавт. (2008) – в 8,8% случаев [20], А. Thelengana с соавт. – у 11% пациентов (ОКС в дозе 1681 ± 252 мг и более; НЯ, связанные со сном) [12]. Полученные различия в частоте НЯ, вероятно, связаны с использованием различных шкал для их оценки.

В настоящем исследовании в 11,6% (n=12) случаях были выявлены явления гипонатриемии, в связи с чем проводилась смена ПЭП-терапии. В ходе многоцентрового ретроспективного исследования М. Friis с соавт. обнаружили у 23% из 350 пациентов с эпилепсией, получавших ОКС, пониженный уровень натрия в плазме крови [21]. Х. Dong с соавт. также провели анализ уровня натрия в сыворотке крови у 97 пациентов с эпилепсией, получавших ОКС, в рамках перекрестного наблюдательного исследования. Авторы обнаружили гипонатриемию (уровень натрия ниже 134 ммоль/л) у 29,9% пациентов, а у 12,4% пациентов – тяжелую гипонатриемию

(уровень натрия ниже 129 ммоль/л) [22].

Механизмы, лежащие в основе возникновения гипонатриемии на фоне приема ОКС, изучены не полностью. В качестве одной из причин рассматривается синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона [23,24]. В. Berghuis с соавт. связывают свойства ОКС с активацией пути рецептора вазопрессина 2-го типа/аквапорина 2-го типа (V2R/AQP2) посредством ряда биохимических превращений с участием аденилциклазы, цАМФ и протеинкиназы А. ОКС может усиливать абсорбцию воды в почках за счет прямого действия на комплекс V2R- Gs-белок и активации экспрессии AQP2 [25]. В настоящем исследовании взаимосвязи дозировки ОКС и непереносимых НЯ, а также корреляции между НЯ и ИЭА выявлено не было. Однако при сравнении суточных дозировок более 1200 мг и менее 1200 мг были получены достоверные различия на 4-м и 5-м визите ($p=0,038$ и $p=0,046$ соответственно), что может быть связано с индивидуальными фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями. В настоящем исследовании, как и во всех других исследованиях, «зависает» фундаментальный вопрос: почему столь впечатляющие лечебные эффекты новых ПЭП приводят в целом лишь к незначительному уменьшению доли фармакорезистентности эпилепсии, тем более «не идиопатической» фокальной. Мы постараемся проанализировать эту проблему в дальнейшем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

ОКС является эффективным препаратом для инициального лечения ФЭ. Удержание на монотерапии ОКС за 12-месячный период продемонстрировано в 71 (69,0%) случае, из которых в 16 (15,5%) случаях пациенты получали препарат в дозировке менее 1200 мг/сут., в 46 (44,7%) случаях – 1200 мг/сут. и в 9 (8,8%) случаях – более 1200 мг/сут. соответственно. Суммарная частота НЯ за период наблюдения составила 14 (13,6%). Применение ОКС при ФЭ приводит к значимому снижению ИЭА в 6,9 раза ($p<0,05$) и может рассматриваться в качестве объективного количественного маркера ее эффективности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание / В.А. Карлов. М. 2019; 896 с.
2. Minshall I., Neligan A. Have the New GP Contract and NICE guidelines improved the clinical care of people with epilepsy? *Seizure*. 2014; 23 (10): 874–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.07.015>.
3. Ichikawa N., Fujimoto A., Okanishi T., et al. Efficacy and Safety of Epilepsy Surgery for Older Adult Patients with Refractory Epilepsy. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16: 195–199. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S250178>.
4. Белоусова Е.Д., Мухин К.Ю., Ермоленко Н.А. и др. Эффективность и безопасность монотерапии триленталом (окскарбазепин) у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110 (5): 45–50.
5. Geng H., Wang C. Efficacy and safety of oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13: 685–695. <https://doi.org/10.2147/NDT.S130269>.
6. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54 (3): 551–63. <https://doi.org/10.1111/epi.12074>.
7. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R., et al. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016; 36 (12): 1255–1271. <https://doi.org/10.1002/phar.1855>.
8. Abou-Khalil B.W. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Continuum (Minneapolis)*. 2019; 25 (2): 508–536. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000715>.
9. Nolan S.J., Muller M., Tudur Smith C., Marson AG. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst*

- Rev. 2013; 5: CD003615. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003615.pub3>.
10. Kanner A.M., Ashman E., Gloss D., et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr.* 2018; 18 (4): 269–278. <https://doi.org/10.5698/1535-7597.18.4.269>.
 11. Власов П.Н., Молочкова В.В. Применение окскарбазепина (трилептал) у молодых женщин, страдающих эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009; 109 (6): 72–75.
 12. Thelengana A., Shukla G., Srivastava A. et al. Cognitive, behavioural and sleep-related adverse effects on introduction of levetiracetam versus oxcarbazepine for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2019; 150: 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2019.01.004>.
 13. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58 (4): 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
 14. Schmidt D., Elger C.E. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2004; 5: 627–35. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.07.004>.
 15. Петрухин А.С., Воронкова К.В., Белоусова Е.Д. и др. Оценка эффективности, переносимости и безопасности монотерапии Трилепталом® у детей с фокальными формами эпилепсии. Проспективное открытое многоцентровое 24-недельное исследование. *Русский журнал детской неврологии.* 2009; 4 (1): 12–25.
 16. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бородин Р.А., Мухина Л.Н. Сравнительная эффективность и переносимость монотерапии Делацином хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином при симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии (Исследование института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). 2015; 10 (1): 4–15. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-1-4-15>.
 17. Бурд С.Г., Глухова Л.Ю., Бадалян О.Л. Изучение эффективности и безопасности моно- и комбинированной терапии эпилепсии окскарбазепином у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014; 110 (6): 66–69.
 18. Christie W., Kramer G., Vigonius U., et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997; 26: 451–60. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(96\)01013-3](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(96)01013-3).
 19. Dam M., Ekberg R., Løyning Y., et al., for the Scandinavian Oxcarbazepine Study Group. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989; 3: 70–6. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(89\)90070-3](https://doi.org/10.1016/0920-1211(89)90070-3).
 20. Dogan E.A., Usta B.E., Bilgen R., et al. Efficacy, tolerability, and side effects of oxcarbazepine monotherapy: a prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008; 13: 156–61. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.02.001>.
 21. Friis M.L., Kristensen O., Boas J., et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand.* 1993; 87 (3): 224–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1993.tb04106.x>.
 22. Dong X., Leppik I.E., White J., Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology.* 2005; 65 (12): 1976–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000188819.45330.90>.
 23. Kloster R., Borresen H.C., Hoff-Olsen P. Sudden death in two patients with epilepsy and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Seizure.* 1998; 7: 419–420. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(05\)80015-9](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(05)80015-9).
 24. Beers E., van Puijenbroek E.P., Bartelink I.H., et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic Acid: four case reports from the Netherlands and a case/non-case analysis of vigibase. *Drug Saf.* 2010; 33 (1): 4–55. <https://doi.org/10.2165/11318950-000000000-00000>.
 25. Berghuis B., de Haan G.J., van den Broek M.P. et al. Epidemiology, pathophysiology and putative genetic basis of carbamazepine- and oxcarbazepine induced hyponatremia. *Eur J Neurol.* 2016; 23 (9): 1393–9. <https://doi.org/10.1111/ene.13069>.

REFERENCES:

1. Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, women and men. A guide for doctors. Second edition / V.A. Karlov. Moscow. 2019; 896 s. (in Russ).
2. Minshall I., Neligan A. Have the New GP Contract and NICE guidelines improved the clinical care of people with epilepsy? *Seizure.* 2014; 23 (10): 874–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.07.015>.
3. Ichikawa N., Fujimoto A., Okanishi T., et al. Efficacy and Safety of Epilepsy Surgery for Older Adult Patients with Refractory Epilepsy. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16: 195–199. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S250178>.
4. Belousova E.D., Mukhin K.Yu., Ermolenko N.A. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' monoterapii trileptalom (okskarbazepin) u detei i podrostkov. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010; 110 (5): 45–50. (in Russ).
5. Geng H., Wang C. Efficacy and safety of oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017; 13: 685–695. <https://doi.org/10.2147/NDT.S130269>.
6. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013; 54 (3): 551–63. <https://doi.org/10.1111/epi.12074>.
7. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R., et al. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses. *Pharmacotherapy.* 2016; 36 (12): 1255–1271. <https://doi.org/10.1002/phar.1855>.
8. Abou-Khalil B.W. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Continuum* (Minneapolis). 2019; 25 (2): 508–536. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000715>.
9. Nolan S.J., Muller M., Tudur Smith C., Marson AG. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5: CD003615. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003615.pub3>.
10. Kanner A.M., Ashman E., Gloss D., et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr.* 2018; 18 (4): 269–278. <https://doi.org/10.5698/1535-7597.18.4.269>.
11. Vlasov P.N., Molochkova V.V. Primenenie okskarbazepina (trileptal) u molodykh zhenshchin, stradayushchikh epilepsiei. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009; 109 (6): 72–75 (in Russ).
12. Thelengana A., Shukla G., Srivastava A. et al. Cognitive, behavioural and sleep-related adverse effects on introduction of levetiracetam versus oxcarbazepine for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2019; 150: 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2019.01.004>.
13. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58 (4): 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
14. Schmidt D., Elger C.E. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2004; 5: 627–35. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.07.004>.
15. Petrukhin A.S., Voronkova K.V., Belousova E.D. i dr. Otsenka

- effektivnosti, perenosimosti i bezopasnosti monoterapii Trileptalom® u detei s fokal'nymi formami epilepsii. Prospektivnoe otkrytoe mnogotsentrovoe 24-nedel'noe issledovanie. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2009; 4 (1): 12–25 (in Russ).
16. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Borodin R.A., Mukhina L.N. Comparative efficacy and tolerability of monotherapy with depakine chronosphere, drugs of carbamazepine group with extended release and oxcarbazepine in symptomatic and cryptogenic focal epilepsy (svt. Luka's institute of child neurology and epilepsy). *Russian Journal of Child Neurology*. 2015; 10 (1): 4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-1-4-15>.
 17. Burd S.G., Glukhova L.Yu., Badalyan O.L. To study the efficacy and safety of mono- and combined therapy of epilepsy with oxcarbazepine in adults. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova*. 2014; 110 (6): 66–69 (in Russ).
 18. Christie W., Kramer G., Vigonius U., et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997; 26: 451–60. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(96\)01013-3](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(96)01013-3).
 19. Dam M., Ekberg R., Løyning Y., et al., for the Scandinavian Oxcarbazepine Study Group. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989; 3: 70–6. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(89\)90070-3](https://doi.org/10.1016/0920-1211(89)90070-3).
 20. Dogan E.A., Usta B.E., Bilgen R., et al. Efficacy, tolerability, and side effects of oxcarbazepine monotherapy: a prospective study in adult and elderly patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008; 13: 156–61. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.02.001>.
 21. Friis M.L., Kristensen O., Boas J., et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand*. 1993; 87 (3): 224–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1993.tb04106.x>.
 22. Dong X., Leppik I.E., White J., Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology*. 2005; 65 (12): 1976–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000188819.45330.90>.
 23. Kloster R., Borresen H.C., Hoff-Olsen P. Sudden death in two patients with epilepsy and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Seizure*. 1998; 7: 419–420. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(05\)80015-9](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(05)80015-9).
 24. Beers E., van Puijenbroek E.P., Bartelink I.H., et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic Acid: four case reports from the Netherlands and a case/non-case analysis of vigibase. *Drug Saf*. 2010; 33 (1): 4–55. <https://doi.org/10.2165/11318950-000000000-00000>.
 25. Berghuis B., de Haan G.J., van den Broek M.P. et al. Epidemiology, pathophysiology and putative genetic basis of carbamazepine- and oxcarbazepine induced hyponatremia. *Eur J Neurol*. 2016; 23 (9): 1393–9. <https://doi.org/10.1111/ene.13069>.

Сведения об авторах:

Карлов Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова; президент Российской Противозаболевающей Лиги (РПЭЛ). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>; Scopus ID: 7103065003; РИНЦ SPIN-код: 2726-9790.

Кожокару Анжела Борисовна – к.м.н., заведующая лабораторией клинической нейрофизиологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; доцент кафедры неврологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9306-1686>; Scopus ID: 28367717700; РИНЦ SPIN-код: 1019434. E-mail: angela.neural@gmail.com.

Власов Павел Николаевич – д.м.н., проф. кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>; Scopus ID: 7101688064; РИНЦ SPIN-код: 701071.

Пушкар Татьяна Николаевна – аспирант кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7437-5214>; Scopus ID: 57214242006; РИНЦ SPIN-код: 4413-1310.

Орлова Александра Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры патологии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; Scopus ID: 57191331064; РИНЦ SPIN-код: 684264.

About the authors:

Vladimir A. Karlov – Honored Scientist of the Russian Federation, Associate Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr Sci Med; Professor of Chair of Neurology, Department of General Medicine, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; President of the Russian League Against Epilepsy (RLAE) – ILAE Russian Chapter. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>; Scopus ID: 7103065003; RSCI SPIN-code: 2726-9790.

Angela B. Kozhokaru – MD, PhD, head of the laboratory of clinical neurophysiology, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Associate Professor, Department of Neurology, Central state medical Academy of the Presidential administration of the Russian Federation. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9306-1686>; Scopus ID: 28367717700; RSCI SPIN-code: 1019434. E-mail: angela.neural@gmail.com.

Pavel N. Vlasov – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Nervous Diseases, Faculty of Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>; Scopus ID: 7101688064; RSCI SPIN-code: 701071.

Tatyana N. Pushkar – Postgraduate student, Department of Nervous Diseases, Faculty of Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7437-5214>; Scopus ID: 57214242006; RSCI SPIN-code: 4413-1310.

Alexandra S. Orlova – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Human Pathology, Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sclifosofsky, Sechenov. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; Scopus ID: 57191331064; RSCI SPIN-code: 684264.