

## Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией

© С.Г. БУРД<sup>1,2</sup>, А.В. ЛЕБЕДЕВА<sup>2,3</sup>, Н.В. ПАНТИНА<sup>1</sup>, Ю.В. РУБЛЕВА<sup>1</sup>, Н.В. ПИЗОВА<sup>4</sup>, С.В. ВАСИЛЬЕВ<sup>5</sup>, А.Н. БЕЛОВА<sup>6</sup>, О.В. ВОРОБЬЕВА<sup>7</sup>, В.В. ЕМЕЛЬЯНОВА<sup>8</sup>, В.А. ЖАДНОВ<sup>9</sup>, Н.Е. ИВАНОВА<sup>10</sup>, В.В. КАЛИНИН<sup>11</sup>, М.Я. КИССИН<sup>12</sup>, С.В. КОТОВ<sup>13</sup>, Н.Е. МАКСИМОВА<sup>14</sup>, В.А. МИХАЙЛОВ<sup>15</sup>, А.Е. НОВИКОВ<sup>16</sup>, И.Е. ПОВЕРЕННОВА<sup>17</sup>, М.А. ЯМИН<sup>18</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

<sup>5</sup>ООО «Экспертно-юридический центр», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

<sup>7</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>8</sup>Медицинский центр «Тонус life», Нижний Новгород, Россия;

<sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия;

<sup>10</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>11</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>12</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>13</sup>ГБУ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

<sup>14</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

<sup>15</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>16</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

<sup>17</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

<sup>18</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности применения нового оригинального синтетического антиоксиданта — фенозановой кислоты (Дибуфелон) в качестве дополнительной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией.

**Материал и методы.** Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, включавшее оценку эффективности и безопасности фенозановой кислоты в качестве дополнительной терапии к базовым противоэпилептическим препаратам у 120 пациентов с фокальной эпилепсией. Оценивали динамику частоты приступов, динамику количества дней без приступов, динамику билатеральных тонико-клонических приступов, результаты оценки состояния больных при помощи опросников («Общая оценка динамики врачом», оценка пациентом состояния своего здоровья по ВАШ, качества жизни при эпилепсии (QOLIE-31-P), качества жизни (EQ-5D), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), батареи лобной дисфункции (FAB), краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE)).

**Результаты.** Дибуфелон продемонстрировала статистически значимое преимущество перед плацебо как по первичному показателю эффективности (снижение частоты эпилептических приступов не менее чем на 50%), так и по ряду вторичных показателей. При оценке частоты и характера нежелательных явлений отмечалась высокая безопасность и хорошая переносимость препарата.

**Заключение.** Добавление к базовой противоэпилептической терапии Дибуфелона представляется перспективным, учитывая его положительное влияние на снижение частоты эпилептических приступов, а также на коморбидные нарушения в эмоциональной и когнитивной сферах.

**Ключевые слова:** эпилепсия, лечение эпилепсии, противоэпилептические препараты, фармакорезистентность, антиоксиданты, фенозановая кислота, Дибуфелон.

### Информация об авторах:

Бурд С.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Лебедева А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Пантина Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>

Рублева Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>

Белова А.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>

Васильев С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3485-4050>

Воробьева О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>

Емельянова В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7566-3851>

Жаднов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5973-1196>

Иванова Н.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>  
 Калинин В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9546-5852>  
 Киссин М.Я. — <https://orcid.org/0000-0001-5469-7120>  
 Котов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>  
 Максимова Н.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-6185-5588>  
 Михайлов В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>  
 Новиков А.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-0561-1161>  
 Пизова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>  
 Повереннова И.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-2594-461X>  
 Ямин М.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6482-3792>  
 Автор, ответственный за переписку: Пантина Н.В. — e-mail: knv1412@gmail.com

#### Как цитировать:

Бурд С.Г., Лебедева А.В., Пантина Н.В., Рублева Ю.В., Пизова Н.В., Васильев С.В., Белова А.Н., Воробьева О.В., Емельянова В.В., Жаднов В.А., Иванова Н.Е., Калинин В.В., Киссин М.Я., Котов С.В., Максимова Н.Е., Михайлов В.А., Новиков А.Е., Повереннова И.Е., Ямин М.А. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):52–59. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152>

## Clinical results and prospects for the use of phenosanic acid in patients with focal epilepsy

© S.G. BURD<sup>1,2</sup>, A.V. LEBEDEVA<sup>2,3</sup>, N.V. PANTINA<sup>1</sup>, YU.V. RUBLEVA<sup>1</sup>, N.V. PIZOVA<sup>4</sup>, S.V. VASIL'EV<sup>5</sup>, A.N. BELOVA<sup>6</sup>, O.V. VOROB'eva<sup>7</sup>, V.V. EMEL'YANOVA<sup>8</sup>, V.A. ZHADNOV<sup>9</sup>, N.E. IVANOVA<sup>10</sup>, V.V. KALININ<sup>11</sup>, M.YA. KISSIN<sup>12</sup>, S.V. KOTOV<sup>13</sup>, N.E. MAKSIMOVA<sup>14</sup>, V.A. MIHAJLOV<sup>15</sup>, A.E. NOVIKOV<sup>16</sup>, I.E. POVERENNOVA<sup>17</sup>, M.A. YAMIN<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia;

<sup>3</sup>Research Institute for Healthcare and Medical Management, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

<sup>5</sup>Expert Legal Centre LLC, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia;

<sup>7</sup>Sechenov University, Moscow, Russia;

<sup>8</sup>Tonus Life Medical Center, Nizhniy Novgorod, Russia;

<sup>9</sup>Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia;

<sup>10</sup>Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>11</sup>Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

<sup>12</sup>First Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>13</sup>Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

<sup>14</sup>Tver State Medical University, Tver, Russia;

<sup>15</sup>Bekhterev National Research Medical Center For Psychiatry And Neurology, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>16</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

<sup>17</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>18</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

#### Abstract

**Objective.** To study the efficacy and safety of using a new original synthetic antioxidant — phenosanic acid as an adjunct therapy in patients with focal epilepsy.

**Material and methods.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluated the efficacy and safety of phenosanic acid as an adjunct therapy to basic antiepileptic drugs in 120 patients with focal epilepsy. Primary purpose: to study the dynamic of seizure frequency. Secondary purposes: to study the dynamic of seizure-free days, the dynamics of bilateral tonic-clonic seizures, the results of questionnaires and scales (General Dynamics Assessment, Visual Analogue Scale (VAS), Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31-P), European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Frontal Assessment Battery (FAB), Mini-Mental State Examination (MMSE)).

**Results.** Phenosanic acid (Dibufelon) showed statistically significant benefit over placebo in the primary indicator of efficacy (reduction in the frequency of epileptic seizures by at least 50%) and in the secondary indicators. The drug was safe and well tolerated by the patients.

**Conclusion.** The addition of phenosanic acid (Dibufelon) to base antiepileptic drugs seems to be perspective because of its positive effect on reducing the number of epileptic seizures, as well as on comorbid disorders in the emotional and cognitive spheres.

**Keywords:** epilepsy, epilepsy treatment, antiepileptic drugs, drug resistance, antioxidants, phenosanic acid, Dibufelon.

#### Information about the authors:

Burd S.G. — <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Lebedeva A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Pantina N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>

Rubleva Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>

Belova A.N. — <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>

Vasil'ev S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3485-4050>  
Vorob'eva O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5070-926X>  
Emel'yanova V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7566-3851>  
Zhadnov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5973-1196>  
Ivanova N.E. — <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>  
Kalinin V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9546-5852>  
Kissin M.Ya. — <https://orcid.org/0000-0001-5469-7120>  
Kotov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>  
Maksimova N.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6185-5588>  
Mihajlov V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>  
Novikov A.E. — <https://orcid.org/0000-0003-0561-1161>  
Pizova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>  
Poverennova I.E. — <https://orcid.org/0000-0002-2594-461X>  
Yamin M.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6482-3792>  
**Corresponding author:** Pantina N.V. — e-mail: knv1412@gmail.com

#### To cite this article:

Burd SG, Lebedeva AV, Pantina NV, Rubleva YuV, Pizova NV, Vasil'ev SV, Belova AN, Vorob'eva OV, Emel'yanova VV, Zhadnov VA, Ivanova NE, Kalinin VV, Kissin MYa, Kotov SV, Maksimova NE, Mihajlov VA, Novikov AE, Poverennova IE, Yamin MA. Clinical results and prospects for the use of phenosanic acid in patients with focal epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):52–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152>

Эпилепсия — одно из социально значимых заболеваний нервной системы [1]. Значительные достижения в лечении эпилепсии во многом связаны с появлением новых противоэпилептических препаратов (ПЭП), а также с успехами в хирургическом лечении фармакорезистентных форм эпилепсии, что дает возможность пациентам стать свободными от приступов, тем самым улучшая их качество жизни [2]. Однако, несмотря на наличие в арсенале неврологов-эпилептологов большого количества ПЭП и проведение комплексного лечения, до 40% пациентов с эпилепсией не удается полностью избавиться от эпилептических приступов [3, 4]. Проблема фармакорезистентности имеет высокую социальную значимость. Приступы, даже редко возникающие, приводят к стигматизации, социальной дезадаптации и дискриминации, увеличивают риск падений и травм, социально-экономического неблагополучия, могут оказывать негативное влияние на когнитивные функции и поведение [5, 6]. Больные фармакорезистентной эпилепсией составляют меньшую часть среди пациентов с эпилепсией, однако терапия таких форм требует значительно больших финансовых затрат [6].

Точное определение фармакорезистентной эпилепсии необходимо для изучения нейрофизиологии данного явления, что впоследствии может привести к разработке новых стратегий лечения [7]. A. Berg [8] предложил следующие критерии: 1) сохраняющиеся приступы при терапии двумя подходящими пациенту ПЭП; 2) возникновение приступов с частотой в среднем 1 раз в месяц за 18 мес наблюдения; 3) отсутствие приступов на период не более 3 мес за 18 мес наблюдения. Помимо фармакорезистентности, важное значение имеет проблема побочных эффектов терапии ПЭП.

Одним из современных и перспективных направлений поиска новых путей терапии эпилепсии является изучение связи метаболических нарушений с нейродегенеративными процессами и эпилептическими приступами [9].

Образующиеся в процессе клеточного метаболизма активные формы кислорода и азота в нормальных условиях инактивируются эндогенными антиоксидантами. Однако при дисбалансе их продукции и инактивации наступает окислительное повреждение [9, 10]. Головной мозг в боль-

шей степени чувствителен к окислительному стрессу из-за большого количества потребляемого кислорода, высокой потребности в АТФ и глюкозе, а также высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот [11]. Существуют доказательства роли окислительного стресса в эпилептогенезе. Нарушения метаболизма могут стать как причиной, так и следствием эпилептических приступов, формируя эффект «порочного круга», а варианты воздействия на данные процессы обсуждаются в качестве возможного способа дополнительной терапии эпилепсии [9]. Длительный прием ПЭП также может приводить к окислительному повреждению нейронов, что проявляется нарушением высшей нервной деятельности, потерей эффективности применяемых ПЭП или развитием функциональной и перекрестной толерантности к ПЭП [12].

Перспективным представляется использование в качестве дополнительной комбинированной терапии с ПЭП соединений, обладающих антиоксидантным эффектом. В литературе приводятся данные о нейропротективном и противосудорожном эффекте антиоксидантов за счет влияния на ГАМКергическую систему или воздействия на митохондрии и уменьшения образования активных форм кислорода, что приводит к подавлению апоптоза нейронов [13, 14]. В моделях на животных продемонстрировано благоприятное влияние антиоксидантов на когнитивные функции [15]. Таким антиоксидантом является новый противоэпилептический препарат фенозановой кислоты.

Фенозановая кислота [В-(4-гидрокси 3,5-дитретбутилфенил) пропионовая кислота] и ее производные *in vitro* воздействовали на процессы перекисного окисления липидов и оказывали модифицирующее действие на плазматические мембраны [16]. В экспериментах *in vivo* фенозановая кислота показала противосудорожный эффект (увеличение времени развития судорог и гибели животных, снижение амплитуды, длительности, а также индекса эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и способность усиливать действие других ПЭП) и ноотропное действие [17]. Изучение фармакокинетики препарата показало быстрое всасывание в системный кровоток и хорошее проникновение в органы и ткани. При исследовании эффективности и безопасности приме-

нения фенозановой кислоты в качестве дополнения к базовой противоэпилептической терапии во II фазе клинических испытаний у пациентов с фокальной эпилепсией был продемонстрирован положительный терапевтический эффект в виде снижения частоты эпилептических приступов на 58,6%.

В статье представлены результаты клинического исследования III фазы по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата фенозановой кислоты в качестве вспомогательной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией.

Цель исследования — оценка эффективности, безопасности и переносимости применения фенозановой кислоты в дозе 800 мг/сут в комбинации с базовыми ПЭП у пациентов с фокальными эпилептическими приступами, а также с билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным дебютом и труднокурабельной эпилепсией.

## Материал и методы

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 ПЭП. На момент включения в исследование пациенты принимали от 1 до 3 ПЭП в постоянной дозе. После скрининга для определения исходной частоты эпилептических приступов пациенты вступали в дорандомизационную фазу исследования длительностью 6 нед. В случае, если за дорандомизационный период пациенты имели 5 фокальных эпилептических приступов и более, они включались в рандомизационную фазу. С применением компьютерной программы динамической централизованной рандомизации, специально разработанной для этого клинического исследования, пациенты в соотношении 2:1 были разделены на две группы лечения — основную и сравнения.

После рандомизации наступала фаза двойного слепого лечения, состоящая из периодов подбора дозы и поддерживающей терапии. На этапе титрации фенозановой кислоты длительностью 4 нед пациенты в течение первых 2 нед получали по 1 капсуле препарата (в основной группе Дибуфелон 200 мг, в группе сравнения плацебо) 2 раза в сутки. Через 2 нед доза фенозановой кислоты была увеличена до 3 капсул в сутки (600 мг/сут), далее через 1 нед — до 4 капсул в сутки (800 мг/сут). Еще через 1 нед наступал период поддерживающей терапии длительностью 10 нед, во время которого пациенты принимали по 4 капсулы исследуемого препарата в сутки (800 мг/сут фенозановой кислоты). Прием фенозановой кислоты и плацебо проводился на фоне продолжения ранее назначенной пациентам индивидуальной терапии базовыми ПЭП в неизменных дозах (табл. 1). Далее, в течение 4 нед, в период последующего наблюдения, происходило постепенное снижение дозы фенозановой кислоты (на 200 мг Дибуфелона или на 1 капсулу плацебо в неделю, обратная титрация) с дальнейшей полной отменой и переводом на терапию только базовыми ПЭП. Общий период наблюдения составил 24 нед.

В период исследования осуществлялось 8 визитов пациентов (визит 1 — скрининг, визит 2 (рандомизация) —

на 6-й нед, визиты 3—5 — каждые 2 нед (8, 10, 12 нед), визиты 6—8 — каждые 4 нед (16, 20, 24-я недели)). Для оценки эффективности и безопасности препарата на визитах проводились физикальное и неврологическое обследования, регистрация ЭЭГ, анкетирование с применением следующих шкал и опросников: ВАШ состояния здоровья, опросника качества жизни при эпилепсии (QOLIE-31-P), шкалы качества жизни EQ-5D, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Проводились лабораторные исследования, регистрация ЭКГ. Учитывались данные ежедневного дневника регистрации приступов и общая оценка врачом динамики состояния пациента, проводимая по 7-балльной шкале. Для оценки влияния Дибуфелона на когнитивные функции пациентам проводились обследование в динамике по шкале MMSE и исследование когнитивных вызванных потенциалов с оценкой амплитудно-временных параметров когнитивного вызванного потенциала P300, также тестирование с использованием батареи лобной дисфункции (FAB).

Первичным целевым показателем эффективности являлась доля пациентов, у которых частота приступов в период двойного слепого лечения снизилась на 50% и более относительно показателя до рандомизации. Данные о приступах в дорандомизационный период и период двойного слепого лечения были преобразованы в показатель «частота приступов за 28 дней», рассчитанный применительно к дорандомизационному периоду как количество приступов, деленное на длительность дорандомизационного периода (в днях) и умноженное на 28. В период двойного слепого лечения данный показатель рассчитывался как медиана 5 значений, полученных для 5 периодов между визитами 2 и 3, 3 и 4, 4 и 5, 5 и 6, 6 и 7, каждое из которых рассчитывалось по аналогии с дорандомизационным периодом. Вторичными целевыми показателями эффективности являлись доля пациентов, у которых прекратились эпилептические приступы; динамика количества дней без приступов; динамика билатеральных тонико-клонических приступов, для которых по аналогии с показателем частоты приступов была рассчитана частота приступов за 28 дней; динамика данных опросников и шкал («Общая оценка динамики врачом», ВАШ, QOLIE-31-P, EQ-5D, HADS, MMSE, FAB).

В исследовании приняли участие 120 пациентов в возрасте от 21 года до 70 лет (80 пациентов в основной группе и 40 — в группе сравнения). Соотношение по полу было примерно равным — 48% мужчин, 52% женщин. Согласно классификации WHO-2012, подавляющее большинство как в основной группе, так и в группе сравнения составляли пациенты молодого (до 44 лет) (62,5 и 62,5% соответственно) и среднего (44—60 лет) (32,5 и 22,5% соответственно) возраста. Основная группа и группа сравнения статистически значимо не различались по демографическим и антропометрическим показателям. Длительность заболевания у всех пациентов составляла >2 лет, при этом более чем у 1/2 пациентов — 16 лет и выше. В структуре эпилептических приступов преобладали фокальные моторные приступы с утратой сознания (54,9%); доля фокальных моторных приступов без утраты сознания и билатеральных тонико-клонических приступов составляла 30,1 и 15,0% соответственно. Базовая ПЭП в основной группе и группе сравнения осуществлялась 1 (17,5 и 10% пациентов соответственно), 2 (67,5 и 77,5%) или 3 (15,0 и 12,5%) препаратами.

Таблица 1. Базовая терапия ПЭП

Table 1. Basic antiepileptic therapy

Препарат	Пациенты (%)	
	Основная группа (n=80)	Группа сравнения (n=40)
Вальпроевая кислота	43 (53,8)	23 (57,5)
Карбамазепин	39 (48,8)	25 (62,5)
Ламотриджин	28 (35,0)	11 (27,5)
Топирамат	20 (25,0)	9 (22,5)
Бензобарбитал	4 (5,0)	3 (2,75)
Фенитоин	5 (6,25)	—
Оскарбазепин	4 (5,0)	1 (1,25)
Фенобарбитал	4 (5,0)	1 (1,25)
Лакосамид	3 (2,75)	1 (1,25)
Прегабалин	3 (2,75)	1 (1,25)
Леветирацетам	1 (1,25)	—
Клоназепам	2 (2,5)	1 (1,25)
Габапентин	2 (2,5)	—
Зонисамид	—	1 (1,25)
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	—	1 (1,25)

Ведущее место в структуре базовой терапии как в основной группе, так и в группе сравнения занимали препараты вальпроевой кислоты (53,8 и 57,5% соответственно) и карбамазепин (48,8 и 62,5%) (табл. 1). На протяжении исследования пациенты продолжали принимать стабильные дозы ПЭП. Различия в эффективности исследуемого препарата в зависимости от базовой ПЭП в настоящем исследовании не оценивались.

В группу оценки эффективности были включены пациенты, завершившие исследование в соответствии с протоколом, а также пациенты, получившие как минимум 1 дозу препарата и явившиеся как минимум на 1 визит, следующий за визитом 2 — рандомизация.

Оценка безопасности проводилась с использованием таких критериев, как развитие нежелательных явлений (НЯ) и их возможная связь с применением исследуемого препарата. В группу оценки безопасности были включены все пациенты, получившие минимум 1 дозу препарата.

Исследование было одобрено Советом по этике при Минздраве России и локальными этическими комитетами и проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики.

Каждый пациент выразил свое согласие на участие в исследовании, поставив подпись и дату на отдельной форме Информационного листка пациента с формой информированного согласия в 2 экземплярах.

Статистическую обработку проводили с применением программ SAS. Данные представляли в виде медианы (Median) и межквартильного интервала (IQR). При межгрупповом сравнении и оценке значимости динамики использовались непараметрические методы проверки статистических гипотез ( $U$ -критерий Манна—Уитни,  $T$ -критерий Вилкоксона, дисперсионный анализ Фридмана, точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$  Пирсона или критерий Фримана—Холтона). При анализе частотных показателей также рассчитывались относительный риск (RR) и/или отношение шансов (OR) и их двусторонние доверительные интервалы (ДИ). Статистически значимыми различия считались при уровне  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Из 120 рандомизированных пациентов 108 полностью завершили участие в исследовании, 9 пациентов из основной группы и 3 из группы сравнения были исключены из исследования. Получили как минимум 1 дозу препарата и включены в группу анализа безопасности 120 пациентов. У всех пациентов основной группы начальная доза Дибуфелона составляла 400 мг/сут, поддерживающая — 800 мг/сут. В соответствии с протоколом исследования, с учетом НЯ, доза препарата однократно могла быть уменьшена на 200 мг/сут. Снижение дозы до 600 мг/сут имело место у 5 (4,2%) пациентов, до 400 мг/сут — у 1 (0,8%).

### Оценка эффективности

Во время фазы двойного слепого лечения доля пациентов с достигнутым первичным показателем эффективности (снижение частоты эпилептических приступов на 50% и более в сравнении с дорандомизационным периодом) варьировала в диапазоне 31—45% для основной группы и 16—38% для группы сравнения. В связи с нерегулярным распределением количества эпилептических приступов при статистической обработке была рассчитана их медиана. Доля пациентов, достигших клинического эффекта, составила 40,8% в основной группе и 16,2% в группе сравнения. С целью оценки превосходства исследуемого препарата над плацебо были рассчитаны относительный риск отсутствия эффекта и отношение шансов достижения эффекта. Из расчета медианы частоты приступов за фазу двойного слепого лечения относительный риск отсутствия эффекта в группах составил  $RR=0,706$  (95% ДИ 0,556—0,897), а отношение шансов достижения эффекта —  $OR=4,2$  (95% ДИ 1,4—12,1). При этом наибольший эффект от применения Дибуфелона имел место у пациентов среднего возраста (45 лет и старше) — у них отношение шансов клинического ответа выше в 3 раза ( $OR=13,0$  при 95% ДИ 1,4—123,4), нежели во всей выборке.

Таким образом, по первичному показателю эффективности статистически доказано преимущество комбинации базовой противосудорожной терапии с добавлением Дибуфелона над терапией с плацебо.

Для расчета динамики билатеральных тонико-клонических приступов были выделены 2 подгруппы пациентов, изначально имевших данный тип эпилептических приступов (31 пациент из основной группы и 17 — из группы сравнения). При расчете медианы количества билатеральных тонико-клонических приступов в период двойного слепого лечения в основной группе отмечалось статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение частоты в среднем на 75% по сравнению с исходным уровнем — медиана редукции количества приступов составила 2,0 (95% ДИ 0,8—2,7). В период двойного слепого лечения медиана количества билатеральных тонико-клонических приступов в основной группе оказалась в 2 раза ниже, чем в группе сравнения (табл. 2).

Ни у одного из пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения не отмечалось полного прекращения эпилептических приступов на время всей фазы двойного слепого исследования. Данный факт можно объяснить тем, что в исследование изначально были включены пациенты с труднокурабельным течением эпилепсии. Тем не менее были пациенты, у которых не отмечалось приступов в период между визитами. По среднему значению доли пациентов без приступов основная группа превосходила груп-

Таблица 2. Динамика частоты билатеральных тонико-клонических приступов

Table 2. Bilateral tonic-clonic seizures frequency dynamic

Период	Количество приступов за 28 дней Median (IQR)/min-max		Медиана разницы (абсолютная и относительная в %) между группами по количеству приступов	Двусторонний 95% ДИ медианы разницы между группами по количеству приступов	p*
	основная группа (n=31)	группа сравнения (n=17)			
Дорандомизационный	2,67 (1,67; 4,00) 0,67—11,33	3,33 (2,00; 4,67) 0,67—14,67	−0,67 (−20%)	−2,67; +0,67	0,236
Двойного слепого лечения	1,00 (0,00; 2,00) 0,00—6,00	2,00 (0,00; 3,00) 0,00—9,00	−1,00 (−50%)	−2,00; 0,00 (−100%; 0%)	0,050

Примечание. \*p — значение согласно U-критерия Манна—Уитни.

Note. \*p — value according to the Mann—Whitney U-test.

пу сравнения на всех визитах, однако различие было статистически незначимым, что объясняется недостаточностью объема выборки для анализа относительно редких событий. В целом с учетом труднокурабельной эпилепсии в условиях данного исследования показатель полного отсутствия эпилептических приступов не представляется значимым для сравнения терапии. Также была оценена динамика количества дней без приступов путем усреднения данных за период двойного слепого лечения, и подсчета медианного значения. В дорандомизационный период по количеству дней без приступов сравниваемые группы статистически значимо не различались при  $p=0,717$ , однако за период двойного слепого лечения отмечалось статистически значимое различие между основной группой и группой сравнения ( $p=0,050$ ), а медиана разницы между группами в количестве дней без приступов составила +1,5 дня (95% ДИ 0; +3,5 дня). Результаты демонстрируют преимущество комбинации с Дибуфелонам в сравнении с плацебо по данному показателю эффективности.

Наряду с объективными показателями в данном исследовании оценивался и ряд субъективных. При исследовании оценки состояния своего здоровья пациентом по ВАШ было отмечено, что динамика оценки наблюдалась как в основной группе, так и в группе сравнения. У большинства (52%) пациентов наблюдался рост оценок состояния своего здоровья, также в обеих группах были пациенты, считавшие, что их здоровье осталось на прежнем уровне (31%) или даже ухудшилось (17%). При этом сравниваемые группы статистически значимо не различались как на исходном ( $p=0,548$ ), так и на всех последующих визитах ( $p>0,05$ ). Отсутствие различий между группами в данном случае можно объяснить недостаточностью объема выборки, поэтому дополнительно была рассчитана медиана разницы между 2-м и 7-м визитами по данному показателю эффективности. Визит 7 был выбран, так как это последний визит, на котором пациент принимал препарат в поддерживающей дозе 800 мг/сут. По результатам, в основной группе имел место статистически значимый ( $p<0,001$ ) рост оценок состояния здоровья по ВАШ, который в среднем составил 17% от исходного уровня и превзошел данный показатель в группе сравнения на 8%. Общая оценка динамики врачом в основной группе была не хуже, чем в группе сравнения: 95% ДИ медианы разницы между группами —1; 0 баллов. При проведении тестирования с использованием опросника QOLIE-31-P показатель оценки качества жизни между группами статистически значимо не различался как в начале исследования, так и по завершении фазы двойного слепого лечения (что объясняется недостаточностью объема

выборки). При оценке динамики данного показателя основная группа продемонстрировала рост в среднем на 7% ( $p<0,001$ ), тогда как в группе сравнения динамика изменения оценки качества жизни была статистически незначимой. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии влияния плацебо на качество жизни в отличие от изучаемого препарата и преимуществе приема Дибуфелона в дополнение к базовым ПЭП. Опросник EQ-5D продемонстрировал отсутствие статистически значимого влияния Дибуфелона на динамику оценки качества жизни по EQ-5D. На протяжении периода наблюдения изменение оценки качества жизни по EQ-5D у пациентов основной группы было статистически незначимым и сопоставимо с таковым показателем в группе сравнения.

Для оценки влияния Дибуфелона в качестве дополнительной терапии на коморбидные нарушения в эмоциональной сфере на 2-м и 7-м визитах пациентам проводилось тестирование по шкале HADS. При анализе результатов оценки шкалы HADS в динамике отдельно по подшкале «тревога» выявлено в основной группе в фазу двойного слепого лечения статистически значимое ( $p=0,028$ ) снижение уровня тревоги, в среднем на 13%, относительно исходного уровня. Показатель по подшкале «депрессия» снизился в среднем на 17% ( $p=0,002$ ). При этом редукция оценок депрессии наблюдалась преимущественно у пациентов с исходно выраженной депрессией. В группе сравнения снижение уровня тревожности было статистически незначимым. Таким образом, применение Дибуфелона в качестве дополнительной терапии к базовым ПЭП выявило статистически значимое положительное влияние на показатели симптомов тревоги и депрессии.

Результаты оценки эффективности по первичному и большинству вторичных показателей эффективности показывают преимущество применения Дибуфелона в комбинации с базовыми ПЭП перед терапией с плацебо.

#### Оценка влияния на когнитивные функции

Для анализа имеющихся у пациентов когнитивных расстройств, а также оценки влияния Дибуфелона на их течение проводилась оценка динамики баллов по MMSE. На исходном визите у пациентов отмечалось отсутствие когнитивных нарушений (54%) или умеренные когнитивные нарушения (46%). Основная группа и группа сравнения по MMSE исходно были сопоставимы. По завершении фазы двойного слепого лечения медианы оценок по MMSE в обеих группах остались неизменными, и отсутствие статистических различий между группами сохранялось ( $p=0,589$ ). На фоне приема Дибуфелона оценка психического статуса

пациентов достоверно не ухудшилась, что говорит об отсутствии негативного влияния исследуемого препарата на пациентов в части их психического статуса. Возможно, отсутствие достоверных различий в группах может быть объяснено особенностями статистического анализа, при анализе не было разделения групп по возрасту, и необходимо отметить, что шкала MMSE нечувствительна для анализа когнитивных нарушений незначительной степени выраженности. По результатам теста FAB большинство пациентов демонстрировали норму (51%) или признаки умеренной лобной дисфункции (40%). При оценке медианы разницы между 2-м и 7-м визитами в основной группе динамика баллов по FAB статистически значительно улучшилась (95% ДИ –7%; 0%) ( $p=0,048$ ). В группе сравнения изменение оценок по FAB было статистически незначимым, что свидетельствует о преимуществе приема Дибуфелона в дополнение к базовым ПЭП перед плацебо. При исследовании когнитивных вызванных потенциалов P300 в динамике в группе пациентов, получавших Дибуфелон, отмечалась тенденция к уменьшению латентности N2 и P3 компонентов и увеличение их амплитуды, не достигшая степени достоверности, что может говорить о положительном влиянии Дибуфелона на процессы распознавания и дифференцировки стимула (предъявляемой информации). Отсутствие достоверной разницы в амплитудно-временных параметрах вызванного потенциала P300, возможно, связано с оценкой всей группы пациентов без учета возраста, известно, что у пациентов старшего возраста нормы показателей латентности P300 отличаются от таковых у молодых пациентов. Прием Дибуфелона не оказал негативного влияния на пациентов в отношении когнитивных расстройств, что согласуется с результатами оценок по MMSE и FAB. Отсутствие ярко выраженной положительной динамики показателей улучшения когнитивных функций можно объяснить преобладанием в выборке пациентов молодого и среднего возраста и отсутствием у подавляющего большинства выраженных когнитивных расстройств. В ряде случаев отмечалась тенденция к улучшению когнитивных функций на фоне приема Дибуфелона, поэтому влияние препарата на когнитивные процессы требует дальнейшего изучения.

### Оценка безопасности

Оценка НЯ проводилась на основании анализа жалоб пациентов, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования. Всего за период исследования было зарегистрировано 57 НЯ, в том числе 1 серьезное НЯ, в результате чего пациент выбыл из исследования. В связи с остальными НЯ пациентов, выбывших

из исследования, не было. Для зарегистрированного серьезного НЯ (продолженный рост астроцитомы) связь с приемом препарата по классификации ВОЗ была расценена как «сомнительная». В 95% случаев исход НЯ был «выздоровление» или «улучшение», в оставшихся 5% случаев — «без изменений» или «нет данных». Наибольшее количество НЯ относилось к нарушениям нервной системы (33%), развитию инфекционных заболеваний (25%) и патологии со стороны желудочно-кишечного тракта (14%). Не было отмечено ни одного случая «определенной» связи НЯ с исследуемым препаратом, а «вероятная» или «возможная» связь регистрировалась менее чем в  $1/2$  (40%) случаев. Частота НЯ в основной группе и группе сравнения статистически значимо не различалась при  $p=0,320$ . Таким образом, препарат Дибуфелон обладает хорошим профилем переносимости и безопасности.

### Заключение

Одним из современных и перспективных направлений поиска новых стратегий лечения трудноурабельных форм эпилепсии является комбинирование ПЭП с антиоксидантами, воздействующими на патогенетические аспекты данного заболевания. Дибуфелон оказывает противосудорожный эффект за счет модификации плазматических мембран и торможения перекисного окисления липидов клеток головного мозга. Клиническая эффективность и безопасность комбинации Дибуфелона с базовыми ПЭП у пациентов с фокальными эпилептическими приступами доказана в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. 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. Дибуфелон в изученной лекарственной форме безопасен в применении и хорошо переносится пациентами.

Дибуфелон усиливает противосудорожное действие других ПЭП без развития негативных взаимодействий и ухудшения профиля безопасности. Применение препарата Дибуфелон в составе комбинированной терапии с базовыми ПЭП перспективно в отношении улучшения контроля за эпилептическими приступами и положительного влияния на нарушения в эмоциональной и когнитивной сферах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(1):6-25. Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, Burd SG, Avakyan GG. ILAE Classification Of The Epilepsies: The 2017 Revision And Update. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017;9(1):6-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>
2. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Глухова Л.Ю., Миронов М.Б., Бобылова М.Ю. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора

антиэпилептических препаратов. *Русский журнал детской неврологии*. 2014;9(4):30-39.

Mukhin KYu, Pylaeva OA, Glukhova LYu, Mironov MB, Bobylova MYu. Major principles of epilepsy treatment. Algorithm of selection of antiepileptic drugs. *Russian Journal of Child Neurology*. 2014;9(4):30-39. (In Russ.).

3. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., Миронов М.Б., Красильщикова Т.М. Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии? *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(2):95-103.

- Burd SG, Lebedeva AV, Rubleva YuV, Mironov MB, Krasilshikova TM. Is there a universal drug for epilepsy? *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018;10(2):95-103. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.2.095-103>
4. Броун Т., Холмс Г. *Эпилепсия*. Клиническое руководство. М.: Издательство БИНОМ; 2020.  
 Broun T, Holms G. *Epilepsiya*. Klinicheskoe rukovodstvo. M.: Izdatel'stvo BINOM; 2020. (In Russ.).
  5. Карлов В.А. *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин*. Руководство для врачей. М.: Издательство БИНОМ; 2019.  
 Karlov VA. *Epilepsiya u detej i vzroslyh zhenshchin i muzhchin*. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: Izdatel'stvo BINOM; 2019. (In Russ.).
  6. Wilcox KS, Dixon-Salazar T, Sills GJ, et al. Issues related to development of new antiseizure treatments. *Epilepsia*. 2013;54(suppl 4(0 4)):24-34.  
<https://doi.org/10.1111/epi.12296>
  7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077.  
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
  8. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia*. 2006;47(2):431-436. PMID: 16499772.  
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00440.x>
  9. Pearson-Smith JN, Patel M. Metabolic Dysfunction and Oxidative Stress in Epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2365.  
<https://doi.org/10.3390/ijms18112365>
  10. Puttachary S, Sharma S, Stark S, Thippeswamy T. Seizure-induced oxidative stress in temporal lobe epilepsy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:745613.  
<https://doi.org/10.1155/2015/745613>
  11. Copley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol*. 2018;15:490-503.  
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.008>
  12. Липатова Л.В., Алексеева Д.В. *Применение антиоксидантов в комплексной терапии фармакорезистентной эпилепсии*. СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева МЗ РФ; 2018.  
 Lipatova LV, Alekseeva DV. *Primenenie antioksidantov v kompleksnoj terapii farmakorezistentnoje pilepsii*. SPb.: NMICzPNim. V.M. Bextereva MZRF; 2018. (In Russ.).  
<https://elibrary.ru/item.asp?id=36893870>
  13. da Fonsêca DV, da Silva Maia Bezerra Filho C, Lima TC, de Almeida RN, de Sousa DP. Anticonvulsant Essential Oils and Their Relationship with Oxidative Stress in Epilepsy. *Biomolecules*. 2019;9(12):835.  
<https://doi.org/10.3390/biom9120835>
  14. Yang N, Guan QW, Chen FH, et al. Antioxidants Targeting Mitochondrial Oxidative Stress: Promising Neuroprotectants for Epilepsy. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:6687185.  
<https://doi.org/10.1155/2020/6687185>
  15. Pauletti A, Terrone G, Shekh-Ahmad T, et al. Targeting oxidative stress improves disease outcomes in a rat model of acquired epilepsy [retracted in: *Brain*. 2019;142(7):e38. *Brain*. 2017;140(7):1885-1899.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awx117>
  16. Часовская Т.Е., Мальцева Е.Л., Пальмина Н.П. Действие фенозана калия на структуру плазматических мембран клеток печени мышей in vitro. *Биофизика*. 2013;58:1:97-105.  
 Chasovskaia TE, Mal'tseva EL, Pal'mina NP. [Effect of potassium phenosan on structure of plasma membranes of mice liver cells in vitro]. *Biofizika*. 2013;58(1):97-105. PMID: 23650860. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.1134/S0006350913010053>
  17. Архипова Г.В., Бурлакова Е.Б. *Противосудорожное средство с ноотропным действием*. Патент РФ на изобретение №2201226/27.03.2003.  
 Arkhipova GV, Burlakova E.B. *Antiepileptic agent with nootropic effect*. Inventors: Institut biokhimicheskoy fizikiim. N.M. Ehmanuehija RAN Assignee. Patent RF №2201226/27.03.2003 [Ссылка активна 26.08.21. (In Russ.).  
[https://rusneb.ru/catalog/000224\\_000128\\_0002201226\\_20030327\\_C1\\_RU/](https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002201226_20030327_C1_RU/)

Поступила 13.09.2021

Received 13.09.2021

Принята к печати 23.09.2021

Accepted 23.09.2021