

## Роль фенозановой кислоты в лечении пациентов с эпилепсией

© К.В. ВОРОНКОВА<sup>1,2</sup>, А.М. АЛИЕВА<sup>1</sup>, И.Г. НИКИТИН<sup>1</sup>, Г.М. МУСИНА<sup>3</sup>, Е.В. СУРСКАЯ<sup>2</sup>, О.С. ЗАЙЦЕВА<sup>2</sup>, Н.Г. МАШКЕВИЧ<sup>2</sup>, Л.В. ГОМОНОВА<sup>2</sup>, А.С. ПЕТРУХИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ООО «Медицинский центр НОРИС», Стерлитамак, Россия

### Резюме

Эпилепсия — одно из наиболее изученных хронических неврологических расстройств. Несмотря на значительный прогресс в изучении эпилепсии, у большей части пациентов наблюдаются рецидивирующие приступы. Доказано, что окислительный стресс (ОС) играет важную роль в развитии эпилепсии. Коррекция последствий ОС может обеспечить угнетение процессов эпилептогенеза, предупредить развитие когнитивных и психических нарушений у пациентов с эпилепсией. Одной из перспективных стратегий лечения больных эпилепсией является сочетанное применение противоэпилептических препаратов (ПЭП) с антиоксидантами. Новый российский ПЭП — фенозановая кислота (Дибуфелон) оказывает противоэпилептический эффект за счет торможения перекисного окисления липидов в клетках головного мозга и восстановления клеточных мембран. Установлено положительное влияние препарата на состояние когнитивных и психических функций, устранение явлений астении. Клиническая эффективность и безопасность применения Дибуфелона с ПЭП продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** эпилепсия, окислительный стресс, активные формы кислорода, антиоксиданты, фенозановая кислота.

### Информация об авторах:

Воронкова К.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1111-6378>

Алиева А.М. — <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>

Никитин И.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Мусина Г.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0010-8869>

Сурская Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6847-219X>

Зайцева О.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5211-5518>

Машкевич Н.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-5431-7108>

Гомонова Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1195-8367>

Петрухин А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9961-0199>

**Автор, ответственный за переписку:** Воронкова К.В. — e-mail: kiravoronkova@yandex.ru

### Как цитировать:

Воронкова К.В., Алиева А.М., Никитин И.Г., Мусина Г.М., Сурская Е.В., Зайцева О.С., Машкевич Н.Г., Гомонова Л.В., Петрухин А.С. Роль фенозановой кислоты в лечении пациентов с эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(2):1–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230211>

## The role of the phenosanoic acid in the combined treatment of patients with epilepsy

© K.V. VORONKOVA<sup>1,2</sup>, A.M. ALIEVA<sup>1</sup>, I.G. NIKITIN<sup>1</sup>, G.M. MUSINA<sup>3</sup>, E.V. SURSKAYA<sup>2</sup>, O.S. ZAITSEVA<sup>2</sup>, N.G. MASHKEVICH<sup>2</sup>, L.V. GOMONOVA<sup>2</sup>, A.S. PETRUKHIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Medical Center NORIS, Sterlitamak, Russia

### Abstract

Epilepsy is one of the most studied chronic neurological disorders in the world. Despite significant progress in epilepsy research, some patients continue to experience recurrent seizures. It has been proven that oxidative stress plays an important role in epilepsy. Targeting oxidative stress may provide a novel therapeutic intervention to attenuate epileptogenesis as well as cognitive and psychiatric impairment in patients with epilepsy. One of the promising directions in the search for new strategies for the treatment of epilepsy is the combined use of antiepileptic drugs with antioxidants that affect the pathogenetic links of this disease. The new Russian antiepileptic drug phenosanoic acid (Dibufelon) has an anticonvulsant effect due to the inhibition of lipid peroxidation of brain cells and the reconstruction of cell membranes. This mechanism of action also paves the way for an increase in the effectiveness of co-administered drugs with phenosanoic acid. The effect of the drug on the cognitive and mental functions of patients, the regression of asthenia phenomena is also observed. The clinical efficacy and safety of the combination of this drug with other antiepileptic drugs in epilepsy has been demonstrated in experimental and clinical studies.

**Keywords:** epilepsy, oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidants, phenosanoic acid.

## Information about the authors:

Voronkova K.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1111-6378>

Alieva A.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>

Nikitin I.G. — <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Musina G.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0010-8869>

Surskaya E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6847-219X>

Corresponding author: Voronkova K.V. — email: kiravoronkova@yandex.ru

Zaitseva O.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5211-5518>

Mashkevich N.G. — <https://orcid.org/0000-0001-5431-7108>

Gomonova L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1195-8367>

Petrukhin A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9961-0199>

## To cite this article:

Voronkova KV, Alieva AM, Nikitin IG, Musina GM, Surskaya EV, Zaitseva OS, Mashkevich NG, Gomonova LV, Petrukhin AS. The role of the phenosanic acid in the combined treatment of patients with epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(2):1–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230211>

## Эпилепсия и когнитивные и эмоциональные нарушения

Эпилепсия — одно из наиболее изученных неврологических расстройств, характеризующееся рецидивирующими, непредсказуемыми приступами [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, по меньшей мере 50 млн человек во всем мире страдают эпилепсией [2]. Эпилептические приступы влияют на качество жизни человека, могут приводить к когнитивным и психическим нарушениям, социальной стигматизации и изоляции [3–5]. Эпилепсия налагает огромное физическое, психологическое, социальное и экономическое бремя не только на больных и их родственников, но и на общество в целом [6]. Несмотря на значительный прогресс в исследованиях, посвященных изучению эпилепсии, у  $1/3$  пациентов заболевание резистентно к противозепилептическим препаратам (ПЭП), у больных продолжаются приступы [7].

В 2021 г. опубликован анализ результатов 164 исследований (2005–2020 гг.), посвященных изучению нарушений когнитивных функций у больных эпилепсией [8]. Установлено, что от 60 до 70% пациентов с хронической эпилепсией имеют когнитивные нарушения [8, 9]. В результате метаанализа 14 популяционных исследований (более 1 млн пациентов) установлено, что у взрослых больных эпилепсией общая распространенность депрессии составляет 23,1% [8, 9]. Метаанализ 27 исследований (более 3000 больных) показал, что общая распространенность тревожных расстройств составляет 20,2% [8, 9]. В метаанализе 57 исследований (более 40 тыс. больных) совокупная распространенность психозов и связанных с ними расстройств достигала 5,6% [8, 9].

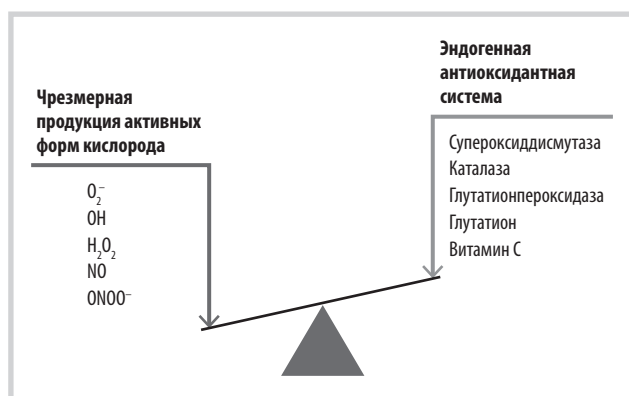
## Современные представления о патогенезе эпилепсии

Продемонстрировано, что именно окислительный стресс (ОС) играет важную роль в патогенезе эпилепсии и коморбидных расстройств [10–12]. Эпилептические приступы изменяют многие химические и биофизические процессы в центральной нервной системе (ЦНС) [10–12]. Эпилептический приступ протекает на фоне гиперметаболического состояния и ОС, что приводит к интенсивной генерации активных форм кислорода (АФК) [13]. Мозг особенно уязвим к повреждению окислителями из-за обилия митохондрий, высокой потребности в кислороде, низкой восстановительной способности и наличия большого количества полиненасыщенных жирных кислот [14]. ОС вызывает повреждение макромолекул, включая белки, липиды и дезоксирибонукле-

иновую кислоту. Окисление белков изменяет структуру и активность ключевых ферментов [15]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) оказывает негативное влияние на структуру мембран, что приводит к нарушению их проницаемости, повышению активности мембранных белков и гипервозбудимости нейронов [16]. В головном мозге окислительное повреждение мембран нервных клеток оказывает выраженное влияние на поглощение и высвобождение нейротрансмиттеров [16]. Было показано, что ОС также принимает участие в патогенезе и других неврологических патологий (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, инсульт и боковой амиотрофический склероз) [13].

ОС развивается при нарушении баланса между окислителями и антиоксидантами, что оказывает негативное влияние на организм [17]. ОС и связанные с ним воспалительные реакции, аутофагия и апоптоз являются ключевыми факторами повреждения ЦНС [18]. АФК непрерывно вырабатываются всеми аэробными организмами посредством как ферментативных, так и неферментативных реакций. Наиболее распространенными АФК являются супероксидные анионные радикалы ( $O_2^-$ ), гидроксильные радикалы ( $-OH$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ), оксид азота (NO) и перекиси нитритов ( $ONOO^-$ ). У человека основными источниками АФК являются митохондрии и различные АФК-продуцирующие ферменты, включая никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазу, ксантиноксидазу, NO-синтазу и миелопероксидазу [19, 20]. ЦНС имеет слабую антиоксидантную защиту из-за высокого потребления кислорода и высокого уровня полиненасыщенных жирных кислот. Нейроны обладают способностью восстанавливаться с помощью собственной системы антиоксидантной защиты, которая предотвращает их окислительное повреждение [21]. В ситуации, когда чрезмерная выработка АФК превышает восстановительную способность эндогенной антиоксидантной системы, биологические макромолекулы (такие как липиды, белки и нуклеиновые кислоты) подвергаются окислительному повреждению и даже могут активировать апоптоз. Эндогенные антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, а также такие неферментативные антиоксиданты, как глутатион, убихинон и аскорбиновая кислота, поддерживают клеточный окислительно-восстановительный гомеостаз (см. рисунок) [21, 22].

Доказана связь эпилепсии и ОС с нейровоспалением [23, 24]. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины 1-бета и -6, фактор некроза опухоли альфа, принимают участие в возникновении судорог, высокие



Эндогенные антиоксидантные ферменты и клеточный окислительно-восстановительный гомеостаз.

Endogenous antioxidant enzymes and cellular redox homeostasis.

концентрации этих цитокинов были обнаружены в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и сыворотке крови пациентов с эпилепсией [23, 24]. Кроме того, нейровоспалительный механизм тесно связан с эпилепсией и механизмами, связанными с ОС [25]. Несмотря на рост объема знаний в этой области, фундаментальный вопрос о при-

чинно-следственной связи между этими событиями остается недостаточно изученным [23].

В результате свободнорадикальных процессов, протекающих у больных эпилепсией, развивается деструкция биологических мембран, сопровождающаяся изменениями фосфолипидного состава, микровязкости и ионной проницаемости, нарушением функций мембраносвязанных ферментов и рецепторов, повреждением митохондриальных белков [26, 27]. Кроме того, свободнорадикальные процессы приводят к нарушению обмена нейромедиаторов, нарушению внутриклеточной передачи сигналов, митохондриальной дисфункции, повреждению и гибели нейронов [26, 28]. ОС при эпилепсии способствует возникновению чрезмерных электрических разрядов, влияя на частоту и интенсивность приступов, определяет развитие и выраженность коморбидных нарушений [26].

Длительный прием ПЭП (особенно первого поколения) может приводить к увеличению образования свободных радикалов и окислительному повреждению нейронов, токсическому действию на ЦНС [26, 29]. Это в свою очередь ведет к нарушению функций вегетативной нервной системы: снижению памяти, концентрации внимания, снижению скорости мыслительных процессов, эмоционально-поведенческим расстройствам и астеническим проявлениям (см. таблицу) [30]. Кроме того, повышается приступная ак-

#### Иерархия ПЭП в соответствии с их известным воздействием на когнитивные функции и поведение

#### Hierarchy of EDs according to their known effects on cognition and behavior

ПЭП	Внимание и исполнительные функции	Память	Речь	Поведение и настроение
Ламотриджин	0/↑	0	0	(↓)/↑
Лакосамид	0	—	—	0
Леветирацетам	0/↑	0/(↑)	—	↓/(↑)
Окскарбазепин	(↓)/(↑)	0	—	(↑)
Руфинамид	0	—	—	—
Эскарбазепин ацетат	(↓)	0	—	—
Вигабатрин	0	0	0	↓
Перампанел	0	0	—	↓
Стирипентол	—	—	—	↓
Прегабалин	0	(↓)	0	↓/↑
Вальпроевая кислота	↓	0/(↓)	0	↑
Тиагабин	0	0/(↓)	0	↓
Этосуксимид	(↓)	—	—	↓
Фелбамат	(↓)	—	—	↓
Габапентин	0/(↓)	0/(↓)	0	(↓)/↑
Клобазам	↓	0	—	(↓)/↑
Карбамазепин	↓	↓	(↓)	↑
Зонисамид	(↓)	(↓)	(↓)	↓
Фенобарбитал	↓	(↓)	—	↓
Фенитоин	↓	↓	—	↓/(↑)
Топирамат	↓	↓	↓	↓/(↑)

Примечание. ↓ — отрицательный эффект; ↑ — положительный эффект; ( ) — возможный эффект; 0 — нет эффекта; «—» — нет достаточных доказательств. Отсутствует достаточная информация о нейропсихологических побочных эффектах бриварацетама, ретигабина и сультияма.

Note. ↓ — negative effect; ↑ — positive effect; ( ) — possible effect; 0 — no effect; «—» — there is not enough evidence. There is insufficient information on the neuro-psychological side effects of brivaracetam, retigabine and sultiama.

тивность (вследствие повышения возбудимости нейронов и/или индукции повреждения нейронов) [26]. Также происходит потеря эффективности применяемых ПЭП (развитие функциональной толерантности к ним и перекрестной толерантности к другим ПЭП) [26].

Серьезного внимания заслуживает вопрос применения антиоксидантов (АО) при эпилепсии [31—36]. В настоящее время в мире ведется изучение многочисленных молекул-кандидатов для лечения эпилепсии [37—41]. Большинство ПЭП реализует свой эффект, прямо или опосредованно воздействуя на мембранные каналы, однако эффективность этих препаратов зачастую недостаточно высока. Одной из причин недостаточной эффективности терапии является ОС, который взаимосвязан с эпилептическими приступами.

Все АО классифицируют на препараты коssenного и прямого действия [41, 42]. Кроме того, по происхождению АО подразделяют на две группы: ферментативной и неферментативной природы [42, 43]. Препараты неферментативной природы включают вещества эндогенного (коэнзим Q10, глутатион,  $\alpha$ -липоевая кислота и др.) и экзогенного (витамины А, С, Е, каротиноиды, полифенолы — флавоноиды) происхождения и их синтетические аналоги — низкомолекулярные соединения (убихинон, глутатион), микроэлементы (селен) [42, 43]. АО прямого действия включают донаторы протона (фенолы и др.), полиены, катализаторы, «ловушки» радикалов и комплексообразователи [42, 43]. Фенолы проявляют антиоксидантное действие путем взаимодействия с перокси- и алкоксирадикалами, которые образуются в процессе ПОЛ за счет легкоподвижного атома водорода, имеющегося в одной или нескольких фенольных группах молекулы АО [42—44]. Фенолы выражено угнетают реакции ПОЛ [42—44].

### Применение Дибуфелона в клинической практике

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). Препарат зарегистрирован в России под торговым названием Дибуфелон и выпускается в капсулах по 200 мг. ФК — АО и антигипоксикант из класса пространственно-затрудненных фенолов. Исследование тканевой доступности ФК подтвердило ее поступление в различные ткани, в том числе в головной мозг как зону реализации противосудорожного эффекта [45]. Дибуфелон — первый отечественный оригинальный ПЭП, применяющийся в качестве 2-, 3-го препарата для комбинированной терапии пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией и без нее. Дибуфелон противодействует развитию когнитивного дефицита, уменьшает частоту приступов, улучшает состояние эмоциональной сферы, уменьшает проявления астении, обладает благоприятным профилем безопасности. Дибуфелон стабилизирует мембрану эпилептического нейрона, усиливает действие других ПЭП без развития негативных межлекарственных взаимодействий.

В 2021 г. опубликованы результаты проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого в параллельных группах плацебо-контролируемого исследования, которое было проведено в 17 исследовательских центрах нашей страны [46]. В исследование были включены 120 больных в возрасте старше 18 лет с фокальными

эпилептическими приступами, в течение 2 лет не поддающимися контролю при постоянном приеме адекватных доз двух и более ПЭП. Оценивались эффективность и безопасность применения Дибуфелона в качестве дополнительно лечения у больных с фокальной эпилепсией. В процессе исследования изучали динамику частоты приступов и количество дней без приступов, динамику билатеральных тонико-клонических приступов. Также при помощи различных опросников проводилась оценка состояния больных. Дибуфелон показал статистически значимое превосходство по сравнению с плацебо как по первичному показателю эффективности (снижение частоты эпилептических приступов не менее чем на 50%), так и по ряду вторичных параметров. При оценке частоты и характера побочных эффектов установлена высокая безопасность и хорошая переносимость данного препарата. Таким образом, добавление к базовой противоэпилептической терапии Дибуфелона представляется весьма перспективным, учитывая его положительные эффекты в отношении снижения частоты эпилептических приступов, уменьшение выраженности эмоциональных и когнитивных нарушений.

На базе Центра эпилептологии научно-клинического центра №2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России с 2021 по 2022 г. наблюдали 190 пациентов (115 мужчин и 75 женщин в возрасте от 18 до 78 лет) с эпилепсией. Нами проведен ретроспективный анализ данных историй болезни. Диагноз G40.2 «Симптоматическая фокальная эпилепсия» был поставлен 134 пациентам, G40.3 «Идиопатическая генерализованная эпилепсия» — 25, G40.9 «Эпилепсия неуточненная» — 32. У 82 пациентов в анамнезе отмечался травматизм в связи с падениями в результате приступов, у 36 — травматизм не отмечался, у 72 — данные отсутствовали. При проведении электроэнцефалографического обследования (4-часовой видео-ЭЭГ-мониторинг со сном) эпилептиформная активность была выявлена у 98 пациентов, т.е. практически у 1/2 обследованных. Очаговая патология, с большой вероятностью ответственная за эпилептогенез, при проведении магнитно-резонансного исследования на томографе Philips (Германия) напряженностью магнитного поля 3 Тл с толщиной срезов 1 мм была выявлена у 112 пациентов. Всем пациентам также были проведены общеклинические анализы мочи и крови, биохимический анализ крови, определение концентрации ПЭП в крови, ЭКГ. При наличии показаний проводились дополнительные обследования и консультации специалистов. В отделении проводилось тестирование с использованием шкалы Морзе (определение риска падений), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы Цунга, тестов для оценки когнитивных функций. Для оценки вероятности аутоиммунной причины эпилепсии неизвестной этиологии проводилось тестирование по шкале APE2 (англ.: Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score — шкала оценки распространенности антител при эпилепсии и энцефалопатии).

Результаты анализа жалоб пациентов и нейропсихологического тестирования позволили создать так называемый портрет пациента для назначения Дибуфелона. Были предложены следующие показания для назначения Дибуфелона пациентам с диагнозом G40.2 «Симптоматическая фокальная эпилепсия» в комплексной терапии эпилепсии: наличие снижения памяти и внимания, подтвержденного результатами нейропсихологического тестирования; проведение мероприятий по реабилитации в комплексе с те-



рапией 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 ПЭП с прооксидантным эффектом. Дибуфелон назначался на 3 мес и более, некоторым пациентам был рекомендован многолетний или пожизненный прием ФК. После оптимизации терапии лекарственные назначения включали следующие ПЭП: леветирацетам назначался 109 больным, вальпроевая кислота — 49, ламотриджин — 46, окскарбазепин — 39, лакосамид — 21, фенозановая кислота — 26, карбамазепин — 14, топирамат — 6, перампанел — 5, зонисамид — 4, эскаलिएф — 2. Ранее назначенный бензонал продолжали принимать 9 пациентов. Нами были оценены результаты лечения больных методами телефонного анкетирования, повторного приема или повторной госпитализации. Количество приступов сократилось более чем на 50% у 45 пациентов, ремиссия (отсутствие приступов на протяжении 12 мес) отмечалась у 23 пациентов, отрицательная динамика — у 11. Пациенты с фармакорезистентными формами эпилепсии направлялись на консультацию к нейрохирургу, при необходимости — на генетическое консультирование, некоторым пациентам были рекомендованы исследования крови и ЦСЖ для исключения аутоиммунных энцефалитов. Согласно полученным результатам, необходимо тщательно анализировать жалобы и результаты обследований пациентов, проводить целенаправленное тестирование и использовать в лечении эпилепсии все возможности терапии и хирургии для достижения максимального эффекта.

Приводим клиническое наблюдение, отражающее один из обозначенных «портретов пациента», в котором был назначен Дибуфелон.

#### Клиническое наблюдение

Пациент А., 49 лет, диагноз G40.2 «Симптоматическая фокальная эпилепсия». Обратился с жалобами на судорожные приступы с потерей сознания с аурой в виде чувства «прилива к голове», склонные к серийности, частые падения и травмы, снижение памяти, сниженный фон настроения, неприятные сновидения. Приступы возникают от нескольких раз в месяц до нескольких раз в сутки.

Из анамнеза известно, что впервые приступ возник в возрасте 11 лет. Нерегулярно принимал фенобарбитал, вальпроевую кислоту, карбамазепин, максимальные дозировки не помнит. На момент госпитализации в сентябре 2022 г. принимал вальпроевую кислоту 1500 мг/сут.

При поступлении в неврологическом статусе очаговой патологии нет. Эмоциональный фон снижен, пациент негативно реагирует на осмотр. По шкале HADS — 9 баллов (субклиническая тревога, депрессия). Из 10 презентуемых слов запоминает 5 после 5 представлений. Фразы не запоминает.

Концентрация вальпроевой кислоты до и после приема — 60,640 и 72,570 мкг/мл.

МРТ головного мозга. Единичные очаги в лобных долях обоих полушарий головного мозга сосудистого генеза. МР-признаки левостороннего мезиального височного склероза.

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 с инверсией фаз под электродом F7>T3 регистрируется региональная эпилептиформная активность, представленная редкими одиночными и групповыми высокоамплитудными комплексами острая—медленная волна, негативными острыми волнами, исходящими из глубоких корковых структур.

В стационаре пациенту началась титрация препарата лакосамида с 200 мг/сут с рекомендацией довести суточную дозу до 400 мг. Кроме того, рекомендовано после завершения титрации лакосамида ввести в терапию Дибуфелон, постепенно титруя до суточной дозы 800 мг, и далее принимать постоянно. Основанием для его назначения явились когнитивные нарушения и эмоциональные расстройства, указание на многочисленные черепно-мозговые травмы в анамнезе, частые эпилептические приступы, а также длительный лекарственный анамнез эпилепсии — т.е. все то, что способствует усилению ПОЛ и повреждению мембран клеток.

В течение последующих 3 мес отмечался один приступ без падения и травматизации, настроение пациента улучшилось, помогает матери по дому, гуляет, интересуется окружающим, негативные сновидения не беспокоят.

#### Заключение

Показана важная роль ОС в патогенезе эпилепсии. Устранение ОС может представлять собой новое терапевтическое направление для подавления судорожной активности и связанных с ней когнитивных нарушений. Одним из перспективных направлений поиска новых стратегий лечения труднокурабельных форм эпилепсии является сочетанное применение ПЭП с АО, влияющими на патогенетические звенья данного заболевания. В этом плане большой интерес представляет российский препарат Дибуфелон, который оказывает противосудорожный эффект и положительное воздействие на состояние когнитивных функций за счет модификации плазматических мембран и торможения ПОЛ клеток головного мозга. Клиническая эффективность и безопасность комбинации данного препарата с другими ПЭП при эпилепсии продемонстрированы в экспериментальных и клинических исследованиях.

*Исследование выполнено при поддержке*

*ООО «ПИК-ФАРМА».*

*The study was supported by PIK-PHARMA LLC.*

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
- Levite M, Goldberg H. Autoimmune Epilepsy — Novel Multidisciplinary Analysis, Discoveries and Insights. *Front Immunol*. 2022;12:762743. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.762743>
- Baker J, Savage S, Milton F, et al. The syndrome of transient epileptic amnesia: a combined series of 115 cases and literature review. *Brain Commun*. 2021;3(2):fcab038. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab038>
- Novak A, Vizjak K, Rakusa M. Cognitive Impairment in People with Epilepsy. *J Clin Med*. 2022;11(1):267. <https://doi.org/10.3390/jcm11010267>
- Nakken EI, Grinde F, Vaaler A, et al. Epilepsy and other seizure disorders in acute psychiatric inpatients. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):626. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03619-y>
- Lai ST, Tan WY, Wo MC, et al. Burden in caregivers of adults with epilepsy in Asian families. *Seizure*. 2019;71:132–139. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.008>
- Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust*. 2018;208(5):226–233. <https://doi.org/10.5694/mja17.00951>
- Mula M, Kanner AM, Jetté N, Sander JW. Psychiatric Comorbidities in People with Epilepsy. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(2):112–120. <https://doi.org/10.1212/CJP.0000000000000874>
- Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition — A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017;49:83–89. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017>
- Федин А.И., Старых Е.В., Торшин Д.В. Окислительный стресс при эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(1):97–101.
- Fedin AI, Starykh EV, Torshin DV. Oxidative stress in epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakov*. 2019;119(1):97–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901197>
- Fabisiak T, Patel M. Crosstalk between neuroinflammation and oxidative stress in epilepsy. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:976953. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.976953>
- Sun H, Li X, Guo Q, Liu S. Research progress on oxidative stress regulating different types of neuronal death caused by epileptic seizures. *Neurol Sci*. 2022;43(11):6279–6298. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06302-6>
- 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>
- Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem*. 1992;59:1609–1623. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb10990.x>
- Stadtman ER. Protein oxidation in aging and age-related diseases. *Ann NY Acad Sci*. 2001;928:22–38. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05632.x>
- Wong-ekkabut J, Xu Z, Triampo W, et al. Effect of lipid peroxidation on the properties of lipid bilayers: A molecular dynamics study. *Biophys J*. 2007;93:4225–4236. <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.112565>
- Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
- Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol Aspects Med*. 2011;32(4-6):234–246. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.006>
- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J, et al. Reactive oxygen species — sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(284):124–127.
- Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;360(1):201–205. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237503>
- Rodrigo R, Fernández-Gajardo R, Gutiérrez R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(5):698–714. <https://doi.org/10.2174/1871527311312050015>
- Parsons ALM, Bucknor EMV, Castroflorio E, et al. The Interconnected Mechanisms of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Epilepsy. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(1):157. <https://doi.org/10.3390/antiox11010157>
- Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: Contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatr*. 2017;29:1–16. <https://doi.org/10.1017/neu.2016.47>
- Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram T. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:31–40. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.178>
- Липатова Л.В., Алексеева Д.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии больных фармакорезистентной эпилепсией. Сборник методических рекомендаций. СПб. 2018;80–95.
- Lipatova LV, Alekseeva DV. The use of antioxidants in the complex therapy of patients with pharmacoresistant epilepsy. Collection of methodical recommendations. Spb. 2018;80–95. (In Russ.).
- Srivastava NK, Mukherjee S, Sharma R, et al. Altered lipid metabolism in post-traumatic epileptic rat model: one proposed pathway. *Mol Biol Rep*. 2019;46(2):1757–1773. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04626-9>
- Rahman S. Mitochondrial diseases and status epilepticus. *Epilepsia*. 2018;59(suppl 2):70–77. <https://doi.org/10.1111/epi.14485>
- Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies. *CNS Drugs*. 2022;36(10):1079–1111. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00955-9>
- Witt J, Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(6):551–554. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1309025>
- Elkommos S, Mula M. Current and future pharmacotherapy options for drug-resistant epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(18):2023–2034. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2128670>
- Forouzanfar F, Majeed M, Jamialahmadi T, et al. Curcumin: A Review of Its Effects on Epilepsy. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1291:363–373. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-56153-6\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-030-56153-6_21)
- Dhir A. Natural polyphenols in preclinical models of epilepsy. *Phytother Res*. 2020;34(6):1268–1281. <https://doi.org/10.1002/ptr.6617>
- Akyuz E, Paudel YN, Polat AK, et al. Enlightening the neuroprotective effect of quercetin in epilepsy: From mechanism to therapeutic opportunities. *Epilepsy Behav*. 2021;115:107701. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107701>
- Носаль Л.А., Симонова Н.В., Доровских В.А. и др. Результаты исследования параметров про- и антиоксидантной системы у больных эпилепсией детей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;(74):104–110.
- Nosal LA, Simonova NV, Dorovskikh VA, et al. Results of the study of the parameters of the pro- and antioxidant system in children with epilepsy. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2019;(74):104–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-104-110>
- Javaid MS, Antonic-Baker A, Pitsillou E, et al. Alpha-lipoic acid analogues in the regulation of redox balance in epilepsy: A molecular docking and simulation study. *J Mol Graph Model*. 2022;112:108116. <https://doi.org/10.1016/j.jmgl.2021.108116>
- Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(8):459–472. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0217-x>
- Xu C, Gong Y, Wang Y, Chen Z. New advances in pharmacoresistant epilepsy towards precise management—from prognosis to treatments. *Pharmacol Ther*. 2022;233:108026. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108026>
- Vasquez A, Buraniqi E, Wirrell EC. New and emerging pharmacologic treatments for developmental and epileptic encephalopathies. *Curr Opin Neurol*. 2022;35(2):145–154. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001029>

40. Lou S, Cui S. Drug Treatment of Epilepsy: From Serendipitous Discovery to Evolutionary Mechanisms. *Curr Med Chem*. 2022;29(19):3366-3391. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210910124727>
41. Dini G, Tulli E, Dell'Isola GB, et al. Improving Therapy of Pharmacoresistant Epilepsies: The Role of Fenfluramine. *Front Pharmacol*. 2022;13:832929. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.832929>
42. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В. и др. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016;3:4-15.  
Shakhmardanova SA, Gulevskaya ON, Seletskaya VV, et al. Antioxidants: classification, pharmacotherapeutic properties, use in practical medicine. *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2016;3:4-15. (In Russ.).
43. Мартусевич А.К., Карузин К.А., Самойлов А.С. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2018;5(1):5-23.  
Martusevich AK, Karuzin KA, Samoilov AS. Antioxidant therapy: current state, possibilities and prospects. *Bioradicals and Antioxidants*. 2018;5(1):5-23. (In Russ.).
44. Ахтамьянов Р.Р., Леваков С.А., Габитова Н.А. Дисбаланс систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с преэклампсией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(2):43-48.
- Akhtam'yanov RR, Levakov SA, Gabitova NA. Imbalance between lipid peroxidation and antioxidant defense systems in pregnant women with pre-eclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(2):43-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush201515243-48>
45. Косман В.М., Карлина М.В., Тютютина К.В. и др. Доклиническое изучение фармакокинетических процессов ADME фенозановой кислоты в системах *in vitro* и *in vivo*. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022;(20)3:297-308.  
Kosman VM, Karlina MV, Tyutina KV, et al. Preclinical study of the pharmacokinetic processes of phenosanoic acid ADME in *in vitro* and *in vivo* systems. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022;(20)3:297-308. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF203297-308>
46. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Пантина Н.В. и др. 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.  
Burd SG, Lebedeva AV, Pantina NV, et al. Clinical results and prospects for the use of phenosanoic acid in patients with focal epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(10):52-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152>

Поступила 19.01.2023  
Received 19.01.2023  
Принята к печати 15.02.2023  
Accepted 15.02.2023