

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-552-559

Монотерапия препаратами вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у взрослых

А.Б. Кожокару^{1,3}, А.С. Орлова², В.И. Шмырев³, Е.С. Акарачкова⁴, Д.И. Лебедева⁵¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия³ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва, Россия⁴АНО «Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия⁵ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: вальпроевая кислота (ВК) является классическим, хорошо зарекомендовавшим себя препаратом для лечения эпилепсии, однако исследований по оценке ее эффективности и переносимости с учетом значений индекса эпилептиформной активности (ИЭА) при инициальной монотерапии проведено недостаточно.

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость монотерапии препаратами ВК у пациентов с впервые выявленной эпилепсией.

Материал и методы: в неконтролируемое исследование включено 63 пациента (в т. ч. 37 (58,7%) мужчин) с фокальной эпилепсией (ФЭ; 24 (38,1%)) и идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсией (ИГЭ; 39 (61,9%)) в возрасте старше 18 лет (средний возраст $31,49 \pm 12,29$ года). Всем пациентам при каждом визите (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес. терапии) проводили видеомониторинг электроэнцефалографии с оценкой ИЭА (суммарный, до сна, во время сна, во время фрагментарных пробуждений, после сна). Эффективность терапии оценивали, учитывая частоту приступов: отсутствие приступов (медикаментозная ремиссия), снижение их частоты более чем на 50% (респондеры), менее чем на 50% (недостаточный эффект), удержание на терапии, увеличение частоты приступов относительно исходной и/или появление нового типа приступов (агравация). Общая продолжительность исследования составила 12 мес.

Результаты исследования: суммарный ИЭА у пациентов с ИГЭ до начала лечения был в 2,7 раза выше, чем у пациентов с ФЭ (37,41 и 13,69 соответственно). Уже через 1 мес. после начала лечения он уменьшился до 4,08 и 2,56 при ИГЭ и ФЭ соответственно ($p < 0,001$) и продолжал снижаться в течение всего периода наблюдения. Удержание на монотерапии было достигнуто у 51 (81%) пациента, из них 15 (62,5%) с ФЭ и 36 (92,3%) с ИГЭ. Непереносимые нежелательные явления развились всего у 6 (9,8%) человек.

Заключение: ВК является эффективным препаратом для инициального лечения ФЭ и ИГЭ в монотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: идиопатическая эпилепсия, генетическая генерализованная эпилепсия, фокальная эпилепсия, индекс эпилептиформной активности, вальпроевая кислота, монотерапия, нежелательные явления.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кожокару А.Б., Орлова А.С., Шмырев В.И. и др. Монотерапия препаратами вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у взрослых. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(9):552–559. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-552-559.

Monotherapy with valproic acid for newly diagnosed epilepsy in adults

A.B. Kozhokaru^{1,3}, A.S. Orlova², V.I. Shmyrev³, E.S. Akarachkova⁴, D.I. Lebedeva⁵¹Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation²Sechenov University, Moscow, Russian Federation³Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation⁴International Society of Stress «Stress Under Control», Moscow, Russian Federation⁵Tumen State Medical University, Tumen, Russian Federation

ABSTRACT

Background: valproic acid (VA) is a classic, well-proven medication for the epilepsy treatment, but there have not been enough studies to evaluate its efficacy and tolerability in correlation with the epileptiform activity index (EAI) during initial monotherapy.

Aim: to evaluate the efficacy and tolerability of monotherapy with VA medications in patients with newly diagnosed epilepsy.

Patients and Methods: 63 patients (including 37 (58.7%) men) with focal epilepsy (FE; 24 (38.1%)) and idiopathic (genetic) generalized epilepsy (IGE; 39) over the age of 18 years (average age — 31.49 ± 12.29 years) were included in the single-arm study (61.9%). All patients at each visit (initially, after 1, 3, 6 and 12 months of therapy) had EEG-video monitoring with an evaluation of EAI (total; before sleep; during sleep; during fragmented awakenings; after sleep). Therapy efficacy was evaluated considering the frequency of seizures: no seizures (medically induced remission); reduced frequency by more than 50% (responders) / less than 50% (lack of effect); therapy retention; increased frequency of seizures relative to the basic level; emergence of a new seizure type (aggravation). Total duration of the study was 12 months.

Results: total EAI in patients with IGE before treatment was 2.7 times higher than in patients with FE (37.41 and 13.69, respectively). 1 month after the treatment initiation, it decreased to 4.08 and 2.56 in IGE and FE, respectively ($p < 0.001$), and continued to decrease during the entire follow-up period. Monotherapy retention was achieved in 51 (81%) patients, including 15 (62.5%) with FE and 36 (92.3%) with IGE. Intolerable adverse events developed in only 6 (9.8%) patients.

Conclusion: VA is an effective medicine for the initial treatment of FE and IGE in monotherapy.

KEYWORDS: idiopathic epilepsy, genetic generalized epilepsy, focal epilepsy, epileptiform activity index, valproic acid, monotherapy, adverse events.

FOR CITATION: Kozhokaru A.B., Orlova A.S., Shmyrev V.I. et al. Monotherapy with valproic acid for newly diagnosed epilepsy in adults. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(9):552–559. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-552-559.

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия серьезно влияет на прямые и не прямые затраты в сфере здравоохранения [1], а также на качество жизни пациентов [2]. Клинические рекомендации по лечению эпилепсии предполагают назначение противоэпилептических препаратов (ПЭП) с целью предотвращения возникновения приступов [3, 4]. Правильный выбор ПЭП может обеспечить раннее облегчение симптомов, уменьшение или устранение побочных эффектов, улучшить прогноз и снизить финансовое бремя для пациентов. При впервые выявленной эпилепсии лечение рекомендуется начинать с монотерапии ПЭП, при неудовлетворительных результатах проводится замена на монотерапию другим ПЭП [4]. Назначение нескольких ПЭП обычно предполагается в случаях, когда несколько попыток монотерапии ПЭП не позволили достичь контроля над приступами. При применении современных ПЭП долгосрочного контроля удается достичь у 70% пациентов с эпилепсией [5]. При установлении точного диагноза эпилепсии пациентам требуется долгосрочная терапия ПЭП.

Вальпроевая кислота (ВК) (вальпроат, препараты ВК), обладающая широким спектром противоэпилептической активности, применяется для лечения практически всех типов эпилептических приступов и синдромов, хотя максимальную ценность препарат представляет для лечения идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) [6, 7]. Хотя ВК обладает сходной или чуть меньшей эффективностью, чем карбамазепин, в отношении фокальных приступов [8], проблемы с переносимостью препарата в некоторых случаях требуют выбора другого ПЭП для лечения фокальной эпилепсии (ФЭ), особенно у женщин [9, 10]. ВК рассматривают как препарат первой линии для лечения генерализованных эпилептических синдромов [11, 12], за исключением случаев, когда имеются специфические противопоказания. В ходе крупного рандомизированного клинического исследования, включавшего детей и взрослых с впервые выявленной генерализованной или неклассифицированной эпилепсией, показатель удержания на лечении (комбинированный показатель эффективности и переносимости) был значительно лучше при применении ВК, чем при использовании ламотриджина или топирамата [13].

В России препараты ВК применяются уже более 25 лет [7], однако исследований по оценке их эффективности и переносимости при впервые выявленной эпилепсии у взрослых проведено недостаточно. Кроме того, отсутствуют работы по оценке эффективности ВК с использованием количественной оценки активности головного мозга на основании данных электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость монотерапии препаратами ВК у пациентов с впервые выявленной эпилепсией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В неконтролируемое клиническое исследование было включено 63 пациента: с ФЭ — 24 (38,1%), с ИГЭ — 39 (61,9%). Среди обследованных было 37 (58,7%) мужчин и 26 (41,3%) женщин в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст $29,37 \pm 12,17$ года).

Критерии включения: 1) впервые выявленная ФЭ/ИГЭ; 2) подписанное информированное согласие на участие в исследовании, в котором, в частности, были описаны все риски, связанные с приемом ВК.

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

Продолжительность исследования составила 12 мес., включая 5 контрольных визитов (табл. 1). Суточная доза ВК составляла $18,6 \pm 3,5$ мг/кг (от 11 до 28 мг/кг). Титрование проводилось по стандартной схеме (250 мг/нед.). Если возникала необходимость в смене терапии вследствие недостаточной эффективности или развивались непереносимые нежелательные явления (НЯ), то назначался дополнительный визит.

Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической лиги (ILAE, 2014, 2017), принимая во внимание тип приступов, критерии эпилептического синдрома, современное определение заболевания [14, 15].

Всем пациентам проводили клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Оценка уровня ВК в крови до приема препарата и через 2–2,5 ч после приема утренней дозы проводили при титровании через 1 мес. терапии, или при смене схемы терапии в связи с ее неэффективностью, или при возникновении НЯ (референсные значения 50–100 мкг/мл).

При каждом посещении проводили видеомониторинг ЭЭГ (4–24 ч), по результатам которого оценивали:

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

Таблица 1. Дизайн исследования**Table 1.** Study design

Исследование Study	Визит 1 (исходно) Visit 1 (basic)	Визит 2 (через 1 мес.) Visit 2 (after 1 month)	Визит 3 (через 3 мес.) Visit 3 (after 3 months)	Визит 4 (через 6 мес.) Visit 4 (after 6 months)	Визит 5 (через 12 мес.) Visit 5 (after 12 months)
Постановка диагноза, подписание информированного согласия Diagnosis, signing of informed consent	+	–	–	–	–
Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи Complete blood count, biochemical blood test, clinical urine test	+	+	+	+	+
Фармакомониторинг Therapeutic drug monitoring	–	+	–	–	–
Видеомониторинг ЗЭГ EEG-video monitoring	+	+	+	+	+
Определение ИЭА EAI evaluation	+	+	+	+	+
Эффективность терапии Therapy efficacy	–	+	+	+	+
НЯ / АЕ	–	+	+	+	+

Примечание. ИЭА — индекс эпилептиформной активности, НЯ — нежелательные явления, ЗЭГ — электроэнцефалография.

Note. EAI — epileptiform activity index; AE — adverse event, EEG — electroencephalography.

НЯ оценивали по шкале «Оценка побочных эффектов при лечении ПЭП» (SIDAED) [16]. При возникновении переносимых НЯ (<20 баллов) корректировали дозу ВК либо дополнительно назначали лекарственные препараты (симптоматическую терапию). При развитии непереносимых НЯ (≥20 баллов) проводили замену препарата.

Эффективность терапии ВК оценивали по следующим критериям: медикаментозная ремиссия (отсутствие приступов); выраженный ответ (респондеры; снижение частоты приступов более чем на 50%); недостаточный эффект (снижение частоты приступов менее чем на 50%); удержание на терапии (комплексный показатель эффективности/переносимости); фармакодинамическая аггравация (увеличение частоты приступов относительно исходной и/или появление нового типа приступов).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения SPSS 23.0, Statistica 8.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения показателей оценивали по критерию Колмогорова — Смирнова. Данные представляли как $M \pm SD$ (M — средняя, SD — стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиану (25-й и 75-й процентиля) — при ненормальном. Значимость различий

количественных учетных признаков между группами оценивали с помощью критерия Манна — Уитни, качественных учетных признаков — с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона. При значении коэффициента корреляции $r \leq 0,19$ корреляцию расценивали как очень слабую, 0,2–0,49 — как слабую, 0,5–0,69 — среднюю, 0,7–0,89 — сильную, более 0,9 — очень сильную.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с ИГЭ основным эпилептическим синдромом была ювенильная абсансная эпилепсия ($n=17$; 43,6%), а также эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами пробуждения ($n=14$; 35,9%). Реже отмечались ювенильная миоклоническая эпилепсия ($n=7$; 17,9%) и фотосенситивная эпилепсия ($n=1$; 2,6%). У большинства пациентов с ФЭ была выявлена лобная эпилепсия ($n=13$; 54,2%), реже — височная ($n=9$; 37,5%) и теменная ($n=2$; 8,3%).

У трети пациентов ($n=19$; 30,2%) приступы были единичные (1 раз в полгода) и у второй трети — частые (≤3 в месяц; $n=20$; 31,7%). Редкие (1 раз в 2–3 мес.) приступы отмечались в 15 (23,8%) и очень частые (>3 в месяц) — в 9 (14,3%) наблюдениях (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика пациентов**Table 2.** Characteristics of patients

Показатель Parameter	ФЭ FE	ИГЭ IGE	Всего Total
Возраст, лет / Age, y.o.	37,08±12,36	28,05±11,04*	31,49±12,29
Возраст дебюта, лет Age in the onset, y.o.	36,0±12,8	25,28±9,88*	29,37±12,17
Пол, м / Gender, m	16 (66,7%)	21 (53,8%)	37 (58,7%)
Пол, ж / Gender, w	8 (33,3%)	18 (46,2%)	26 (41,3%)
Частота приступов ($\chi^2=34,071$; $p<0,001$)*: Incidence of seizures ($\chi^2=34,071$; $p<0,001$)*:			
единичные / single	—	19 (48,7%)	19 (30,2%)
редкие / rare	2 (8,3%)	13 (33,3%)	15 (23,8%)
частые / common	14 (58,3%)	6 (15,4%)	20 (31,7%)
очень частые / very common	8 (33,4%)	1 (2,6%)	9 (14,3%)
Кратность приступов ($\chi^2=17,176$; $p=0,001$): Frequency of seizures ($\chi^2=17,176$; $p=0,001$):			
одиночные / single	10 (41,7%)	34 (87,2%)	44 (69,8%)
повторные (двукратные) repeated (double)	7 (29,2%)	2 (5,1%)	9 (14,3%)
серийные / multiple	6 (25,0%)	1 (2,6%)	7 (11,1%)
эпилептический статус epileptic status	1 (4,1%)	2 (5,1%)	3 (4,8%)

Примечание. * Статистически значимые различия между пациентами с ФЭ и ИГЭ при $p < 0,05$. * Оценку сопряженности качественных признаков (кратность и частота приступов) проводили при помощи таблиц сопряженности с вычислением критерия Пирсона χ^2 .

Note. * Statistically significant differences between patients with FE and IGE at $p < 0,05$. * The contingency of qualitative characters (incidence and frequency of seizures) was evaluated using contingency tables with the calculation of the Pearson's chi-squared test.

Таблица 3. ИЭА на фоне проводимой терапии
Table 3. EAI in the setting of conducted therapy

ИЭА / AI		Визит 1 / Visit 1	Визит 2 / Visit 2	Визит 3 / Visit 3	Визит 4 / Visit 4	Визит 5 / Visit 5
Суммарный / Total	ИГЭ / IGE	37,41 [16,8; 79,22] [#]	4,08 [1,67; 8,68] ^{**}	4,55 [0,74; 16,76] [#]	0,75 [0; 5,7] [#]	1,07 [0; 5,41]
	ФЭ / FE	13,69 [7,42; 58,37]	2,56 [1,58; 8,3] [*]	1,99 [1,34; 4,35]	2,14 [0,51; 4,93]	1,5 [0,46; 3,03]
До сна / Before sleep	ИГЭ / IGE	1,52 [0; 3,52] [#]	0 [0; 0] ^{**}	0 [0; 0] [#]	0 [0; 0] [#]	0 [0; 0]
	ФЭ / FE	2,66 [0,56; 6,38]	0 [0; 1,29] [*]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
Во время сна / During sleep	ИГЭ / IGE	2,75 [1,41; 4,56]	1,22 [0,62; 1,85] [*]	1,21 [0; 1,86]	0,6 [0; 1,35]	0,44 [0; 1,14]
	ФЭ / FE	3,22 [1,59; 7,72]	2,0 [1,26; 2,61]	1,46 [0,99; 2,14]	1,46 [0; 2,11]	1,27 [0,32; 1,58]
После сна / After sleep	ИГЭ / IGE	11,25 [4,79; 18,25] [#]	1,63 [0; 5,03] [*]	1,11 [0; 5,61]	0 [0; 2,19]	0 [0; 1,48]
	ФЭ / FE	5,82 [0; 9,65]	0 [0; 4,17] [*]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]

Примечание. Статистическая значимость различий: * по сравнению с показателем до начала лечения, # между группами на соответствующих сроках наблюдения при $p < 0,05$.

Note. Statistical significance of differences: * compared to the indicator before treatment initiation, # between groups at the corresponding follow-up periods at $p < 0.05$.

Таблица 4. Коррекция терапии у обследованных пациентов
Table 4. Therapy correction in examined patient

Терапевтическая тактика Treatment tactics	Визит 2 / Visit 2		Визит 3 / Visit 3		Визит 4 / Visit 4		Визит 5 / Visit 5	
	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE
Смена препарата (монотерапия) Drug replacement (monotherapy)	2 (8,3%)	1 (2,6%)	—	—	3 (12,5%)	—	—	—
Снижение дозы основного препарата и/или добавление второго препарата Dose tapering of the main drug and/or addition of the second drug	2 (8,3%)	—	1 (4,2%)	1 (2,6%)	—	1 (2,6%)	1 (4,2%)	—
ВК (монотерапия) / VA (monotherapy)	20 (83,4%)	38 (97,4%)	19 (79,2%)	37 (94,9%)	16 (87,5%)	36 (92,3%)	15 (62,5%)	36 (92,3%)

При оценке кратности приступов было выявлено, что у большинства пациентов приступы были одиночные ($n=44$; 69,8%), реже встречались повторяющиеся (двукратные) ($n=9$; 14,3%), серийные ($n=7$; 11,1%) и эпилептический статус ($n=3$; 4,8%) (см. табл. 2).

Индекс эпилептиформной активности. До начала лечения ИЭА был высоким у пациентов как с ФЭ, так и с ИГЭ. Суммарный ИЭА у пациентов с ИГЭ до начала лечения ВК был в 2,7 раза выше, чем у пациентов с ФЭ. Уже через 1 мес. после начала лечения он уменьшился в 9,2 и 5,3 раза при ИГЭ и ФЭ соответственно ($p < 0,01$) и продолжал снижаться в течение всего периода наблюдения. Такая же тенденция наблюдалась и при оценке ИЭА до, во время и после сна (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между величиной ИЭА до сна и возрастом пациентов ($r=0,347$; $p=0,005$), а также кратностью приступов ($r=0,252$; $p=0,046$). ИЭА во время сна также коррелировал с кратностью приступов ($r=0,310$; $p=0,013$). ИЭА во время фрагментарных пробуждений и после сна был взаимосвязан с эпилептическим синдромом ($r=-0,356$; $p=0,004$ и $r=-0,357$; $p=0,04$).

Изменения схемы терапии. На другой препарат было переведено 6 (9,5%) пациентов, дуотерапия была назначена 6 (9,5%) больным. В итоге на монотерапии ВК остался 51 (81%) пациент: 15 (62,5%) с ФЭ и 36 (92,3%) с ИГЭ (табл. 4).

Эффективность терапии. Как видно из представленных в таблице 5 данных, в целом ремиссия на фоне монотерапии ВК была достигнута в 61,6% наблюдений. Снижения частоты приступов на 50% и более удалось достичь у 19% пациентов.

Показатель удержания на терапии является производным от эффективности и переносимости ВК. Он включает пациентов в ремиссии и респондеров за минусом пациентов, у которых были выполнены отмена ВК и/или перевод на дуотерапию (табл. 6). Удержание на монотерапии констатировали у 51 (81%) пациента, из них 15 (62,5%) с ФЭ и 36 (92,3%) с ИГЭ.

Переносимость терапии. У 6 (9,5%) пациентов на визитах 2 и 3 на фоне лечения констатировали непереносимые НЯ, потребовавшие замены терапии (табл. 7). У 1 пациента с ФЭ непереносимые НЯ наблюдались на двух визитах (в обоих случаях проводилась замена препарата). Чаше НЯ развивались при ФЭ ($n=5$; 20,8%), реже — при ИГЭ ($n=1$; 2,6%). Среди НЯ были нарушения когнитивных функций, депрессии и поведенческие нарушения, реже возникали цефалгический синдром, диспепсические явления и аллергические реакции.

Фармакомониторинг ВК. При проведении фармакомониторинга выявлено, что у пациентов с ФЭ концентрация препарата до начала его приема и через 2 ч после приема составляла 73 (62,7; 79,0) мкг/мл и 80 (71,45; 87,5) мкг/мл соответственно, а у пациентов с ИГЭ — 69 (65,0; 78,0) мкг/мл и 79 (72,5; 86,5) мкг/мл соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Будучи представленными на рынке ПЭП с 1960-х гг., препараты ВК более чем за 60 лет экспериментальных исследований и клинического применения зарекомендовали себя как одни из наиболее эффективных ПЭП [17]. ВК действует не только на уровне синаптической щели,

Таблица 5. Эффективность терапии за 12-месячный период наблюдения**Table 5.** Therapy efficacy over a 12-month follow-up period

Терапия / Therapy	Отсутствие приступов No seizures		Снижение частоты на 50% и более (респондеры) Frequency reduction by 50% or more (responders)		Снижение частоты менее чем на 50% (недостаточный эффект) Frequency reduction of less than 50% (lack of effect)		Всего Total	
	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE
Монотерапия Monotherapy								
ВК / VA	8 (33,3%)	31 (79,5%)	7 (29,2%)	5 (12,8%)	—	—	15 (62,5%)	36 (92,3%)
Оскарбазепин / Oxcarbazepine	2 (8,3%)	—	—	—	1 (4,2%)	—	3 (12,5%)	—
Леветирацетам / Levetiracetam	2 (8,3%)	—	1 (4,2%)	—	—	—	3 (12,5%)	—
Дуотерапия Dual agent therapy								
ВК + окскарбазепин / VA + Oxcarbazepine	2 (8,3%)	1 (2,55%)	1 (4,2%)	—	—	—	3 (12,5%)	1 (2,55%)
ВК + леветирацетам / VA + Levetiracetam	—	1 (2,55%)	—	1 (2,55%)	—	—	—	2 (5,1%)
В целом по формам / Total by form	2 (8,3%)	2 (5,15%)	1 (4,2%)	1 (2,55%)	—	—	3 (12,5%)	3 (7,7%)
Общее количество / Total	4 (6,3%)		2 (3,2%)		—		6 (9,5%)	

но и за счет прямой и непрямой стимуляции конформационной адаптации нейронов. В частности, эффект ВК реализуется за счет модулирующего действия на глутаматергическую и ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, в сочетании с эпигенетическими механизмами, реализующимися путем прямого модулирующего действия на деацетилазы гистонов. Благодаря обширному терапевтическому потенциалу ВК ее препараты считаются препаратами выбора не только при эпилепсии с генерализованным началом, но также и при других типах эпилептических приступов, от фокальных до синдрома Леннокса — Гасто [17].

Наблюдавшаяся в ходе данного исследования частота достижения ремиссии без приступов (81%) была выше, чем в исследованиях других авторов [18–21], где данный показатель варьировал от 47 до 70%, и ниже, чем в исследовании B.J. Steinhoff et al. [22], — 83,3%. В исследовании К.Ю. Мухина [23] эффективность ВК составила 80%: 71% при симптоматической ФЭ, 86% при идиопатической и 90% при ИГЭ.

Таблица 6. Эффективность и удержание на терапии в группах наблюдения**Table 6.** Efficacy and therapy retention if follow-up groups

Показатель / Parameter	ФЭ / FE	ИГЭ / IGE	Всего / Total
Удержание на терапии ВК VA therapy retention	15 (62,5%)	36 (92,3%)	51 (81%)
ремиссия / remission	8 (33,3%)	31 (79,5%)	39 (61,9%)
снижение частоты приступов на 50% и более (респондеры) frequency reduction by 50% or more (responders)	7 (29,2%)	5 (12,8%)	12 (19,0%)
Пациенты, переведенные на другой препарат Patients whose drug therapy was replaced to another	3 (12,5%)	3 (7,7%)	6 (9,5%)
Назначение дуотерапии Purpose of dual agent therapy	4 (16,7%)	2 (5,1%)	6 (9,5%)

Таблица 7. Характеристика непереносимых НЯ**Table 7.** Characteristics of intolerant AE

№ пациента Patient No.	Форма эпилепсии Form of epilepsy	Доза ВК, мг/сут VA dose, mg/day	Визит, когда были зарегистрированы НЯ Visit at which AE was registered	SIDAED		
				общий балл total score	когнитивные функции cognitive functions	физические функции physical functions
1	ФЭ / FE	15	2	20	9	11
2	ФЭ / FE	21	2	21	12	9
3	ФЭ / FE	16	2	23	11	12
4	ФЭ / FE	26	3	24	12	12
5	ФЭ / FE	20	3	30	12	8
6	ИГЭ / IGE	28	3	17	8	9
7	ФЭ / FE	23	4	21	11	10

В настоящем исследовании удержание на монотерапии отмечалось у 81% пациентов, из них 62,5% с ФЭ и 92,3% с ИГЭ, что сопровождалось снижением суммарного ИЭА в 9,1 раза при ФЭ и в 35 раз при ИГЭ (с 30,35 [12,16; 65,09] до 1,33 [0; 4,83] на визитах 1 и 5 среди всех пациентов, включенных в исследование), что подтверждает эффективность применения вальпроатов.

Связанные с лечением НЯ сильно коррелируют с качеством жизни пациентов. Успех или недостаточная эффективность лечения преимущественно определяется профилем НЯ препарата, а наиболее важным показателем исхода является прекращение приема препарата вследствие непереносимых или фатальных побочных эффектов [24]. В настоящем исследовании непереносимые НЯ, потребовавшие смены препарата, развились у 6 (9,5%) пациентов. Полученные данные согласуются с результатами исследования П.Н. Власова и соавт. [25], в котором частота НЯ при приеме ВК составила 16%.

На начальном этапе ПЭП следует титровать до исходных целевых доз, что приводит к неустойчивой эффективной концентрации препарата в крови в период титрования [26]. ВК характеризуется непредсказуемой связью между дозой и концентрацией препарата в крови. Есть пациенты, у которых контроль над приступами достигается при более низких концентрациях. Таким образом, существует необходимость индивидуального подбора терапии с контролем концентрации препарата в крови [27]. При проведении фармакомониторинга (на визите 2) у пациентов как с ФЭ, так и с ИГЭ концентрация препарата через 2 ч после приема утренней дозы увеличивалась в 1,1 раза и не превышала референсных значений. Также не было выявлено корреляции между возникновением НЯ и дозой препарата. Развитие НЯ, вероятнее всего, связано с наличием индивидуальных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики.

К ограничениям настоящего исследования можно отнести небольшой объем выборки, который не позволил провести анализ результатов в зависимости от дозировки ВК, а также отсутствие контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, количественная оценка ЭЭГ у пациентов с впервые выявленной эпилепсией выявила высокий ИЭА до, во время, после сна, а также суммарный ИЭА. Препараты ВК — это ПЭП с наиболее широким спектром активности и хорошим терапевтическим эффектом в виде ремиссии по приступам (удержание на монотерапии составило 81%) для инициального лечения ФЭ и ИГЭ в монотерапии, на фоне приема которых наблюдаются значимое снижение ИЭА ($p < 0,001$) и незначительная частота НЯ (9,8%), преимущественно со стороны нервной системы и желудочно-кишечного тракта. С целью оптимизации подбора ПЭП рекомендовано проведение фармакомониторинга и оценки ИЭА.

Литература

- Allers K., Essue B.M., Hackett M.L. et al. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol.* 2015;15:245. DOI: 10.1186/s12883-015-0494-y.
- Kobau R., Cui W., Kadima N. et al. Tracking psychosocial health in adults with epilepsy—estimates from the 2010 National Health Interview Survey. *Epilepsy Behav.* 2014;41:66–73. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.08.002.

- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006;47:1094–1120. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x.
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Бином; 2019.
- Brodie M.J., Barry S.J.E., Vamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012;78(20):1548–1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19.
- Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs.* 2002;16:695–714. DOI: 10.2165/00023210-200216100-00004.
- Карлов В.А. Депакин: 25 лет в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11):129–134. DOI: 10.17116/jnevro2017117111129-134.
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54:551–563. DOI: 10.1111/epi.12074.
- Tomson T., Marson A., Boon P. et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia.* 2015;56:1006–1019. DOI: 10.1111/epi.13021.
- Власов П.Н. Алгоритмы применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(4):36–40. DOI: 10.17116/jnevro20151154136-40.
- Власов П.Н. Эпилепсия у взрослых: гендерные коморбидные расстройства, применение вальпроатов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;8(1):43–49. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.043-049.
- Власов П.Н. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(4):129–138. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-129-138.
- Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:1016–1026. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60461-9.
- Uijl S.G., Uiterwaal C.S., Aldenkamp A.P. et al. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure.* 2006;15(4):242–248. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.02.009.
- Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–482. DOI: 10.1111/epi.12550.
- Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–521. DOI: 10.1111/epi.13709.
- Romoli M., Mazzocchetti P., D'Alonzo R. et al. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(10):926–946. DOI: 10.2174/1570159X17666181227165722.
- Nicolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:75–79.
- Stephen L.J., Sills G.J., Leach J.P. et al. Sodium valproate versus lamotrigine: a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007;75(2–3):122–129. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2007.04.009.
- Coppola G., Auricchio G., Federico R. et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical seizures: an open-level, randomized, parallel-group study. *Epilepsia.* 2004;45:1049–53. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.40903.x.
- Trinka E., Marson A.G., van Paesschen W. et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1138–1147. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300376.
- Steinhoff B.J., Ueberall M.A., Seimes H. et al. The LAM-SAFE Study: Lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure.* 2005;14:597–605. DOI: 10.1016/j.seizure.2005.09.011.

23. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Мухина Л.Н., Петрухин А.С. Сравнительная эффективность и переносимость топирамата, вальпроатов и карбамазепина в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых. *Русский журнал детской неврологии*. 2008;3(2):3–48.
24. Mohanraj R., Brodie M.J. Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*. 2003;12(7):413–443. DOI: 10.1016/S1059-1311(03)00047-5.
25. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В. и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; S1:11–20. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20.
26. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. 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. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
27. Ahmad M., Rahman A.F.A., Sapuan S. Factors associated with good seizure control in patients on valproic acid. *Eurasian J Med*. 2020;52(1):41–46. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2020.19039.

References

1. Allers K., Essue B.M., Hackett M.L. et al. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol*. 2015;15:245. DOI: 10.1186/s12883-015-0494-y.
2. Kobau R., Cui W., Kadima N. et al. Tracking psychosocial health in adults with epilepsy—estimates from the 2010 National Health Interview Survey. *Epilepsy Behav* 2014;41:66–73. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.08.002.
3. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094–1120. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x.
4. Karlov V.A. *Epilepsy in children and adults, women and men: a guide for doctors*. M.: Binom; 2019 (in Russ.).
5. Brodie M.J., Barry S.J.E., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548–1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19.
6. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16:695–714. DOI: 10.2165/00023210-200216100-00004.
7. Karlov V.A. Depakine: 25 years in Russia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):129–134 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2017117111129-134.
8. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551–563. DOI: 10.1111/epi.12074.
9. Tomson T., Marson A., Boon P. et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56:1006–1019. DOI: 10.1111/epi.13021.
10. Vlasov P.N. Algorithms of using valproic acid drugs in women. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(4):36–40 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151154136-40.
11. Vlasov P.N. Epilepsy at adults: gender comorbide disorders, application of valproates. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016;8(1):43–49 (in Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.043-049.
12. Vlasov P.N. Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):129–138 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-129-138.
13. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1016–1026. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60461-9.
14. Uijl S.G., Uiterwaal C.S., Aldenkamp A.P. et al. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure*. 2006;15(4):242–248. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.02.009.
15. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. DOI: 10.1111/epi.12550.

16. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. DOI: 10.1111/epi.13709.
17. Romoli M., Mazzocchetti P., D'Alonzo R. et al. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(10):926–946. DOI: 10.2174/1570159X17666181227165722.
18. Nicolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:75–79.
19. Stephen L.J., Sills G.J., Leach J.P. et al. Sodium valproate versus lamotrigine; a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75(2–3):122–129. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2007.04.009.
20. Coppola G., Auricchio G., Federico R. et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia*. 2004;45:1049–1053. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.40903.x.
21. Trinka E., Marson A.G., Van Paesschen W. et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:1138–1147. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300376.
22. Steinhoff B.J., Uberall M.A., Seimes H. et al. The LAM-SAFE Study: Lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure*. 2005;14:597–605. DOI: 10.1016/j.seizure.2005.09.011.
23. Mukhin K.Yu., Tsyachina M.D., Mukhina L.N., Petrukhin A.S. Comparative efficacy and tolerability of topiramate, valproates and carbamazepine in monotherapy for epilepsy in children and younger adults. *Russian Journal of Child Neurology*. 2008;3(2):3–48 (in Russ.).
24. Mohanraj R., Brodie M.J. Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*. 2003;12(7):413–443. DOI: 10.1016/S1059-1311(03)00047-5.
25. Vlasov P.N., Orekhova N.V., Antonyuk M.V. et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; S1:11–20 (in Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20.
26. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. 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. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
27. Ahmad M., Rahman A.F.A., Sapuan S. Factors associated with good seizure control in patients on valproic acid. *Eurasian J Med*. 2020;52(1):41–46. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2020.19039.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кожокару Анжела Борисовна — к.м.н., заведующая лабораторией клинической нейрофизиологии, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46; доцент кафедры неврологии, ФГБУ ДПО «ЦГМА». 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID iD 0000-0001-9306-1686.

Орлова Александра Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры патологии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9725-7491.

Шмырев Владимир Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, ФГБУ ДПО «ЦГМА», 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; ORCID iD 0000-0002-6802-2789.

Акарачкова Елена Сергеевна — д.м.н., профессор, президент, АНО Международное общество «Стресс под контролем», 115573, Россия, г. Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40; ORCID iD 0000-0002-7629-3773.

Лебедева Джинна Ивановна — доцент кафедры медицинской профилактики и реабилитации института непрерывного профессионального развития, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54; ORCID iD 0000-0003-2478-9619.

Контактная информация: Кожокару Анжела Борисовна, e-mail: angela.neural@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 10.07.2020, поступила после рецензирования 24.07.2020, принята в печать 07.08.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Angela B. Kozhokaru — *Can. of Sci. (Med.)*, Head of the Laboratory of Clinical Neurophysiology, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency: 46, Zhivopisnaya str., Moscow 123182, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Neurology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation: 1A build., 19, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9306-1686.

Alexandra S. Orlova — *Can. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Human Pathology at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University): 2 build. 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9725-7491.

Vladimir I. Shmyrev — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Neurology, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation: 1A build., 19, Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6802-2789.

Elena S. Akarachkova — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Chairman, International Society “Stress Under Control”: 40, Musy Jalilya str., Moscow, 115573, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7629-3773.

Jinna I. Lebedeva — Associate Professor of the Department of Preventive & Rehabilitation Medicine at the Institute of Continuing Professional Education, Tumen State Medical University: 54, Odesskaya str., Tumen, 625023, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2478-9619.

Contact information: Angela B. Kozhokaru, e-mail: angela.neural@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 10.07.2020, revised 24.07.2020, accepted 07.08.2020.**