

На правах рукописи

АВАКЯН ГЕОРГИЙ ГАГИКОВИЧ

**КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ «МИШЕНЕЙ» ВОЗДЕЙСТВИЯ
СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ**

14.01.11-нервные болезни

14.03.06-фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва- 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук, профессор

Гусев Евгений Иванович
Воронина Татьяна Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Котов Алексей Сергеевич

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей, заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука»

доктор медицинских наук, профессор

Маслова Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедрой неврологии и нейрохирургии, заведующая

доктор медицинских наук

Яснецов Виктор Владимирович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем РАН Российской академии наук, лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии, ведущий научный сотрудник

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



А.Н. Боголепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Эпилепсия – одно из наиболее тяжелых заболеваний нервной системы, приводящее к серьезным осложнениям и последствиям в виде снижения трудоспособности, социальной дезадаптации, инвалидизации и даже преждевременной смертности больных. В результате проблема из медицинской становится общественной и социально-экономической.

По данным Минздрава России¹ общая заболеваемость эпилепсией за последние годы составляет 205 на 100000 взрослого населения, при этом 17 человек из них - это новые случаи регистрации. Крупномасштабные многоцентровые эпидемиологические исследования в репрезентативных выборках в 16 регионах нашей страны (Гусев Е.И., Гехт А.Б., 2015.) показали, что стандартизованная распространенность эпилепсии в Российской Федерации составляет 2,92 на 1000 взрослого населения (0,3%). Было установлено также, что среди больных эпилепсией инвалидность в 7 раз превышает общую инвалидность в стране (59,49/8,4%).

Вместе с тем 14,17% пациентов вовсе не получали лечения, а те, которые лечились: 51,57% монотерапией, 34,26% дуо и политерапией, – не всегда получали достаточные дозы и обоснованные комбинации противоэпилептических препаратов и очень редко (5%) – новые современные препараты. Несмотря на появление новых возможностей в лечении приступов по современным данным, уровень отсутствия приверженности пациентов лечению составляет 29-39% (Маслова Н.Н., 2020). Такие же результаты отмечают в настоящее время и в других экономически развитых странах; так, в США и Австралии до 43% пациентов не получают адекватного лечения по разным причинам (Faught R.E., 2019). Таким образом, низкий уровень достижения ремиссии в нашей стране (15%) и сохранение приступов у 60-80% пациентов (Гусев Е.И., Авакян Г.Н., 2014) связан преимущественно с этими факторами.

В вопросе совершенствования терапии и оптимизации лечения с целью разработки конкретных путей действия в практическом звене здравоохранения большое значение приобретает сравнительная оценка существующих подходов к оказанию медицинской помощи лицам с эпилепсией. И в этом вопросе основную роль, по мнению ВОЗ (2019)² должны играть учреждения первичной-медико-санитарной помощи (ПМСП). В настоящее время согласно мнению эпилептологов всех стран интеграция оказания помощи и лечения больных эпилепсией может и должна быть практически внедрена и адекватно реализуема в этой системе. Эта интеграция обеспечит пациентам с эпилепсией возможный и более широкий доступ к услугам и качественному лечению. Особенно это важно в случае фармакорезистентных эпилепсий, которые являются наиболее тяжким бременем для общественного здравоохранения в России. 75% расходов

¹ Общая заболеваемость взрослого населения в России в 2018 году. Статистические материалы – М.– ФГБУ «ЦНИИОИЗ». –2018.–160С <http://www.demoscope.ru/weekly/2019/0837/biblio05.php>

² Эпилепсия – важнейшая задача общественного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения .2019.

из 14млрд. затрат на эпилепсию в год приходится именно на эту категорию больных. Это связано как с прямыми медицинскими расходами (частые посещения врачей, госпитализации, обеспечение лекарствами, медицинским уходом и др.), так и непрямыми потерями, связанными со снижением трудоспособности, инвалидизацией этих больных.

Степень научной разработанности темы исследования

По распространенности фармакорезистентной эпилепсии в РФ корректные данные получать эпидемиологически не удастся. Чаще этот показатель устанавливается в пределах 25-35% консенсусом экспертов (Белоусова Е.Д., 2014; Власов П.Н. 2016; Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2016; Лебедева А.В.2016; Авакян Г.Н., Бурд С.Г. 2017 и др.). Согласно данным М. Brodie и Р. Kwan (2013) пациенты с вновь диагностированной эпилепсией достигают ремиссии на первом или втором приеме ПЭП примерно в 60% случаев, и эта цифра за последние годы практически не меняется. Это связано, по их мнению, с недостаточностью систематического использования всего спектра современных диагностических методов исследования и терапевтических возможностей.

В настоящее время накоплен достаточный научный материал, с высокой степенью доказательности подтверждающий эффективность отдельных применяемых ПЭП в краткосрочных и среднесрочных исследованиях, у детей и подростков (Белоусова Е.Д..2014 ; Лебедева А.В. Бурд С.Г. Власов П.Н., Мухин К.Ю, 2016; Воронкова К.В. 2017; Громов С.А.2019; Котов А.С., 2020 и др.). Однако исследования в условиях реальной клинической практики имеют чаще характер ретроспективного анализа (Белоусова Е.Д., Авакян Г.Н.,2012; Рудакова И.Г., Белова Ю.А., 2015). Недостаточно анализированы результаты долгосрочных сравнительных проспективных наблюдений в условиях первичного звена здравоохранения, что может иметь значение в интеграции полученного опыта в реальную амбулаторную практику с персонификацией лечения.

На основании вышесказанного одним из этапов нашей работы стало клинико-нейрофизиологическое сравнительное наблюдательное исследование различных ПЭП в условиях реальной клинической практики на первом и втором этапах оказания медицинской помощи при фокальной эпилепсии; с выделением и углубленным исследованием лиц с фармакорезистентной ее формой.

Существующие подходы к медикаментозному лечению эпилепсии особенно у фармакорезистентных больных не всегда позволяют достичь желаемого результата контроля над приступами. Известно также, что ПЭП, применяемые при эпилепсии, имеют побочные эффекты, которые усиливаются при длительном применении, что является причиной вынужденного снижения дозы и уменьшения их эффективности (Белоусова Е.Д.,Авакян Г.Н.,2013).

Оптимизация и совершенствование лечения пациентов с ФРЭ требует также более углубленного предварительного экспериментального изучения наиболее уязвимых патогенетических «мишеней» этого заболевания. В этой связи одним из основных путей совершенствования лечения является

разработка «мишень»-направленных лекарственных средств с использованием нанотехнологий. Тем более, что установлено, что у больных с ФРЭ имеется пониженная концентрация различных ПЭП в головном мозге (Rambeck В,2006; Goter J.A.,2015).

Использование нано-форм противосудорожных субстанций с возможностью прямой доставки препаратов в эпилептогенный очаг может в значительной степени оптимизировать лечение (Воронина Т.А.,2015, 2016). Более того, медленно катаболизируясь, они обеспечивают длительное постепенное высвобождение химических веществ. В эксперименте на животных уже продемонстрирована возможность с помощью наночастиц обеспечить транспорт лекарственных веществ, стимулирующих рост нейронов через ГЭБ, а также инициировать процессы регенерации нейронов на моделях болезни Паркинсона и Альцгеймера (Курахмаева К.Б., 2009, Балабаньян В.Ю.,2012).

Инновационное направление в экспериментальной эпилептологии предполагает не только химическую и структурную модификацию уже существующих препаратов, но синтез и скрининг химических веществ на экспериментальных моделях с целью создания новых противосудорожных соединений. Например, в настоящее время синтезировано новое химическое вещество Бепродон – 3-бензиламинометилен-пирролидин-2,4-дион, который относится к новому классу противосудорожных веществ и имеет отличительный механизм действия: высокую степень связывания с рецептором мелатонина-3 (Гончаров И.Г.,2007, Bialer M, 2015).

В связи с этим на начальном этапе работы нами было запланировано и параллельно к сравнительному проспективному клиническому исследованию проведено экспериментальное изучение патогенетических «мишеней» воздействие современных противоэпилептических препаратов и новых противосудорожных веществ.

Исходя из вышеизложенного, **целью работы** является оптимизация лечения пациентов с фармакорезистентными формами фокальной эпилепсии на основании клинического, нейрофизиологического и экспериментального изучения эффективности, спектра действия на патогенетические «мишени» современных противоэпилептических препаратов и их комбинаций.

Задачи исследования

1. Дать сравнительную оценку эффективности базисных и «новых» ПЭП, применяемых в режиме монотерапии и дуотерапии у больных с различными формами фокальных эпилепсий.
2. Оценить и сопоставить особенности этиопатогенеза, клинической картины, нейровизуализационных (МРТ) характеристик и нейрофизиологических показателей биоэлектрической активности головного мозга методом рутинного и видео-ЭЭГ мониторинга у пациентов с выявленной ФРЭ.
3. Определить нейрофизиологические механизмы формирования эпилептической системы на различных стадиях патологического процесса с использованием экспериментальной модели очаговой эпилепсии. С целью

разработки новых патогенетических подходов в терапии провести сравнительный электрофизиологический анализ механизмов действия различных противоэпилептических препаратов на первичные и вторичные детерминантные очаги в различных структурах головного мозга.

4. На экспериментальной модели очаговой эпилепсии определить «мишени» терапевтического действия противоэпилептических препаратов: леветирацетама, вальпроевой кислоты, лакосамида, карбамазепина, ламотриджина, топирамата,

5. Оценить на фоне лечения динамику клинической картины и нейрофизиологических показателей биоэлектрической активности головного мозга методом видео ЭЭГ-мониторинга у больных с фармакорезистентными фокальными симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии в зависимости от типа комбинации ПЭП и этиологии процесса.

6. Оценить эффективность, переносимость и возможность долгосрочного удержания пациентов с фармакорезистентными фокальными симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии на комбинированной терапии леветирацетама в комплексе с карбамазепином и препаратами вальпроевой кислоты.

7. Исследовать особенности и преимущества 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината на наночастицах в сравнении с 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинатом в субстанции по спектру противосудорожных и побочных эффектов и влиянию на вторично-генерализованные судороги на модели эпилептического статуса для разработки новых технологий, направленных на оптимизацию лечения пациентов с фармакорезистентными формами фокальной эпилепсии.

8. Изучить особенности противосудорожных эффектов нового соединения 3-бензиламинометил-пирролидин-2,4-дион (бепродон) с оценкой его влияния на пароксизмальную активность и источники ее генерации в эксперименте.

Научная новизна

Впервые проведена сравнительная клиническая оценка результативности различных противоэпилептических препаратов, назначаемых в режиме моно- и дуотерапии у первичных пациентов с фокальной эпилепсией. Определена целесообразность применения различных комбинаций ПЭП.

Впервые в зависимости от типа комбинации ПЭП и этиологии процесса исследована динамика клинической картины и нейрофизиологических показателей биоэлектрической активности головного мозга методом видео ЭЭГ-мониторинга у больных с фармакорезистентными фокальными формами эпилепсии на фоне различных комбинаций лечения.

Впервые дана оценка эффективности, переносимости и возможности долгосрочного удержания пациентов с фармакорезистентными фокальными формами эпилепсии на комбинированной терапии леветирацетама в комплексе с карбамазепином и препаратами вальпроевой кислоты.

Впервые с целью оптимизации лечения параллельно исследованы электрофизиологические механизмы реализации противосудорожного действия

противоэпилептических препаратов на патогенетические звенья эпилепсии, как «мишени» фармакотерапевтического воздействия. Проведен электрофизиологический анализ механизма действия новых противоэпилептических препаратов на первичные и вторичные детерминантные очаги в различных структурах головного мозга на хронической модели кобальтовой эпилепсии.

Впервые на модели фокальной кобальт-индуцированной эпилепсии показано, что таргетной структурой-мишенью ЛЕВ является гиппокамп – одна из ведущих структур эпилептической системы, что, по-видимому, определяет его эффективность при резистентных судорожных состояниях. В то время как эффект ВПК проявляется через ингибирующее влияние на корковые очаги эпилептической активности и гипоталамус, что, возможно, является определяющим в её способности подавлять эпилептический статус.

Впервые при использовании когерентного анализа показано, что лакосамид вызывает ослабление межцентральных корково-гиппокампальных связей и структурными мишенями действия лакосамида являются кора и гиппокамп. Установлено, что влияние карбамазепина направлено в первую очередь на доминантную структуру мозга; действие ламотриджина – на кору головного мозга, а основной мишенью действия топирамата оказались контрлатеральная кора, «зеркальный» очаг

Впервые при использовании принципиально нового нанотехнологического подхода к созданию ПЭП с целенаправленной транспортной доставкой через ГЭБ получено и изучено новое вещество – 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на нано-частицах, которое имеет существенные преимущества по сравнению с тем же веществом в субстанции по спектру эффектов, в том числе по влиянию на вторично-генерализованные судороги на модели эпилептического статуса.

Впервые доказано, что электрофизиологические механизмы реализации противоэпилептического действия нового соединения 3-бензиламинометиленипирролидин-2,4-диона (Бепродона) зависят от стадии развития эпилептической системы и направлены на детерминантные очаги, а именно: на первой стадии развития ЭпиС мишенями действия являются корковые, а на второй стадии – подкорковые очаги.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведен анализ результатов долгосрочного сравнительного проспективного наблюдения за пациентами с фокальной эпилепсией в условиях реальной клинической практики, что может иметь значение в интеграции полученного опыта в первичное звено здравоохранения.

Сопоставление показателей клинического нейрофизиологического и нейровизуализационного исследования пациентов с ФРЭ позволит обосновать индивидуальную топическую диагностику и патогенетически обоснованную терапию больных. Определена целесообразность применения различных комбинаций базисных и ПЭП нового поколения и доказана их эффективность при фармакорезистентных эпилепсиях.

Предложен алгоритм лечения фокальных эпилепсий, а также возможность персонализированной терапии фармакорезистентных фокальных форм. Это позволит повысить эффективность лечения, улучшить качество жизни больных и их социальную адаптацию.

Изучение особенностей спектров фармакологической противоэпилептической активности, механизмов действия и определение таргетных структурных «мишеней» действия базовых классических и новых противоэпилептических препаратов на различных стадиях формирования эпилептической системы в эксперименте позволят прогнозировать особенности клинического применения отдельных препаратов. Это будет способствовать дальнейшему совершенствованию лечения больных эпилепсией, особенно в случаях вторичной генерализации и/или фармакорезистентности у труднокурабельных больных.

Исследованы в эксперименте нано-форма 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината и новое соединение 3-бензиламинометилена-пирролидин-2,4-дион (Бепродон), что может служить перспективной научной «платформой» для дальнейшего их более углубленного исследования в качестве противоэпилептического средства в клинических условиях.

Методология и методы исследования

Клиническое исследование.

Сравнительное открытое проспективное клиническое исследование 910 пациентов с фокальной эпилепсией. Оценка анамнеза, неврологического статуса, результатов инструментальных методов обследования. Отбор по критериям включения и исключения из 1815 больных.

Сравнительное когортное клиничко-нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование 240 пациентов с фокальной фармакорезистентной эпилепсией. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 4-5 лет и включало 2-4 осмотра в год.

Методы оценки: (Гусев Е.И., Авакян Г.Н., Никифоров А.С., 2014)

1. Клиническая оценка эффективности лечения различными ПЭП по:
 - a. суммарному количеству эпилептических приступов до и после 12 месячной комплексной терапии (в пересчете на 28 дней)
 - b. процентному распределению больных по уровню снижения приступов
 - c. удержанию на терапии в течение 5 лет лечения
2. Рутинное ЭЭГ-исследование. Запись-20мин к динамике
3. Видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГ) в динамике
4. Магнитно-резонансная терапия в режимах T1 и T2, FLAIR.
5. Лабораторные исследования: по показаниям биохимические анализы крови и мочи и определение концентрации препаратов в крови.

Статистическая обработка. Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные представлялись как $M \pm SD$, где M – средняя, SD – стандартное отклонение при нормальном распределении. Для сравнения двух групп использовался критерий Манна-Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Использовались

критерий Стьюдента (Т-критерия) для нормально распределенных показателей и статистический непараметрический критерий - точный критерий Фишера, не зависящий от характера распределения показателя.

Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводилось попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций), выявлялись достоверные различия. Для попарно связанных показателей, отражающих их динамику в процессе лечения, для оценки значимости выявленных изменений использовался как парный Т-критерий, так и биномиальный критерий.

Для сравнения нескольких групп по качественному признаку и частоте их значений проводился анализ произвольных сопряженных таблиц при помощи критерия χ^2 (хи-квадрат) и/или тест Фишера (ТКФ), как непараметрический аналог дисперсионного анализа.

Для формирования графиков, а также для проверки нормальности распределения количественных признаков, получения описательной статистики и проведения сравнения сформированных групп пациентов с использованием критериев Стьюдента (Т-критерия) и Манна-Уитни использованы пакеты программ EXCEL 2010 и STATISTICA 7.0.

Экспериментальное исследование

Исследование на экспериментальных моделях эпилепсии: максимального электрошока, антагонизма с коразолом, кобальт индуцированной хронической очаговой эпилепсии, эпилептического статуса, – влияния различных ПЭП на 200 белых крысах массой 220-280г и 200 мышках массой 18-29г.

Методы оценки: (Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., 2012)

1. Изучение динамики изменения биоэлектрической активности мозга крыс на первой и второй стадиях формирования первичного и вторичного эпилептогенных очагов. Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась на 21-канальном аппаратно-программном комплексе для топографического картирования электрической активности мозга, нейрографе «Нейросенсор», работающем на базе IBM-PC 586 с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной времени 0,03 с записью цифровой компьютерной ЭЭГ с использованием программы BRAINSYS для анализа пароксизмальной активности.

Для каждого животного записывались и вычислялись следующие показатели биоэлектрической активности головного мозга:

- а. число пароксизмальных разрядов за 1 минуту, длительность пароксизмальных разрядов за 1 минуту по сумме этих показателей.
- б. определялась детерминантная структура ЭпиА.
- с. структура мозга – «мишень», на которую оказывает влияние исследуемое вещество. Параметры регистрировались в следующих структурах: ипсилатеральной левой коре, контралатеральной правой сенсомоторной коре, латеральном гипоталамусе (слева), дорзальном гиппокампе (слева).

2. Анализ спектральной мощности. Спектры мощности синхронной и десинхронной составляющих записи ЭЭГ вычисляли на основе быстрого преобразование Фурье, основанное на представлении исходного сигнала в виде

суммы синусоидальных сигналов различных частот и амплитуд. При спектральном анализе определялась энергия каждой частотной составляющей с распределением их по диапазонам физиологических ритмов в дельта- (0,5–4 Гц), тета- (4–8 Гц), альфа-(8–13 Гц), бета- (13–30 Гц).

3. Анализ когерентности. Определяли уровень согласованности и взаимосвязанности определенных зон мозга, а именно показатель когерентности, значение которой принимали от 0 до 1. Когерентность была вычислена из значений мощности и взаимной спектральной мощности, усредненным по эпохам длительностью 4с по участкам ЭЭГ не менее 40 секунд. Для нормализации (приведения к распределению Гаусса) была использована формула: $КОГ = \frac{1}{2} \ln(1+J/1-J)$, где КОГ – нормализованный коэффициент когерентности; $J = \sqrt{\text{когерентность}}$.

4. Морфологический контроль

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с помощью программы «Statistica V. 6.0.», с использованием однофакторного дисперсионного анализа и непараметрического анализа для независимых переменных (U-тест Манна-Уитни).

Основные положения, выносимые на защиту

Клинико-видео-ЭЭГ компьютеризированное исследование с оценкой неврологического статуса пациентов, а также нейровизуализационное исследование (МРТ) способствуют топической диагностике и дают возможность обосновать персонифицированную и патогенетическую терапию пациентов с фармакорезистентными фокальными симптоматическими и криптогенными формами эпилепсию.

Изучение в эксперименте нейрофизиологических механизмов формирования эпилептической системы и эффектов ПЭП выявляет особенности спектров их противоэпилептической активности, расширяет представления о механизмах действия и определяет таргетные структурные «мишени» терапевтического воздействия, что прогнозирует особенности клинического применения препаратов, составляет основу для поиска новых комбинаций ПЭП, способствует совершенствованию лечения больных эпилепсией, особенно в случаях фармакорезистентности у трудно курабельных больных.

После 12 месячного курса комбинированной терапии леветирацетама и лакосамида с другими базовыми препаратами выявлено двукратное с 765 до 352 (53,4%) снижение суммарного количества приступов у 240 больных с ФРЭ. Видео-ЭЭГ мониторинг у этих пациентов так же, как и стандартное ЭЭГ, выявляют положительную динамику во всех анализируемых показателях с полной нормализацией электроэнцефалографической картины у 45 больных (2 до лечения, $p < 0,01$).

Назначение леветирацетама в сочетании с базовым препаратом карбамазепином привело к контролю над приступами у 16,85%, а при сочетании с вальпроевой кислотой – у 13,7% пациентов с неконтролируемыми до этого приступами. В конце 5 летнего наблюдения за фармакорезистентными

больными с фокальной эпилепсией 50-55,8% пациентам удалось удержаться на проводимой комбинированной терапии.

Инновационное направление в экспериментальных исследованиях создает научную «платформу» для разработки дальнейших более совершенных методов противоэпилептической терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обоснована большой, репрезентативной группой клинического исследования – 910 пациентов с фокальной эпилепсией; сопоставимостью групп исследования лиц ФРЭ; а также достаточным количеством экспериментальных животных (400 мышей и крыс). Обработка материала проведена адекватными задачам современными статистическими методами исследования.

Участие в статистическом анализе принимали специалисты кафедры медицинской кибернетики и информатики МБН ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Основные материалы работы доложены и обсуждены: на X съезде неврологов РФ (Новгород, 2012), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (М, 2012). IV съезде фармакологов России (18-21 сентября 2012, г. Казань), 30-м Международном конгрессе по эпилепсии (23-27 июня, Монреаль, Канада), III Российском Международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (6-10 октября 2014, Казань), V Международном Форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» (2-3 октября, 2014, Ялта, Р. Крым. РФ), 4-м Международном медицинском Конгрессе Армении (2-4 июля 2015, Ереван Р. Армения), 19-й международной конференции по Фармако-ЭЭГ (26-30 октября, 2016, Нидерланды), на научно-практической конференции «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема» (2017г., Москва), научно-практической конференции «Персонализированное лечение неврологических заболеваний» (2017г., Москва), симпозиуме с международным участием "Эпилепсия: научные и практические аспекты" (2018г., Москва), научно-практической конференции «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема» (2018г., Москва), XI Всероссийском Съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (15-19 июня 2019, С.-Петербург).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол заседания №86 от 08.02.21г.

Внедрение. Разработанные методики и полученные в ходе исследования данные используются в практической работе в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, в ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», а также в процессе лекционного и практического обучения ординаторов, аспирантов и

слушателей кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

Всего опубликовано по теме диссертации 54 печатных работ, из них 48 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК; 1– в иностранном журнале, 1–монография и 1 Патент на изобретение.

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно разработаны дизайн, программа и методология исследования. Диссертант провел анализ сведений, полученных из амбулаторных карт 1815 больных эпилепсией. Он принимал участие в лечении, составлении базы, и анализе результатов обследования всех 910 пациентов с эпилепсией, включенных в исследование. Им лично проведено долгосрочное сравнительное изучение различных комбинаций препаратов на больных с фокальной фармакорезистентной эпилепсией.

Автор проводил на различных моделях экспериментальных животных исследование развития эпилептиформной активности. Регистрировал электрофизиологическими методами «мишени» терапевтических воздействий различных противоэпилептических соединений.

Автором освоены и применены все клинико-нейрофизиологические методы обследования.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 320 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов клинического и экспериментального исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 58 таблицами, 42 рисунками и 3 схемами. Указатель литературы содержит 449 библиографических источников, в том числе, 190 отечественных и 259 иностранных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты клинического исследования пациентов с эпилепсией в режиме моно и дуотерапии

Под наблюдением находились 910 пациентов в возрасте 18-70 и более лет с верифицированным диагнозом фокальной эпилепсии различной этиологии: структурные, посттравматические, инфекционные, метаболические, неизвестные, генетические и др. (классификация ILAE 2017г.)

Критерии включения: верифицированный диагноз фокальной эпилепсии (по классификации ILAE, 2017), возраст 18-70 лет и старше, наличие за 28 предыдущих дней не менее 4 эпилептических приступов и отсутствие приступа не более 21 дня. *Критерии исключения:* возраст менее 18 лет, неэпилептические приступы, тяжелые сопутствующие заболевания, терапия средствами, оказывающими существенное влияние на противоэпилептическую терапию, беременность и лактация, острые формы инфекционных заболеваний, обострения психосоматических заболеваний, серийное протекание эпилептических приступов и ЭС, нарушение режима и приверженности лечению.

По типу эпилептических приступов: это были пациенты с фокальной эпилепсией с сохраненным восприятием – 125 человек (14%), без сохранения восприятия – 300 человек (33%), а также лица с билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным дебютом – 409 человек (45%) и с генерализованным дебютом – 76 чел (8%).

Противоэпилептическая терапия этих лиц инициировалась с 2012 года со стартовой моно- и дуотерапией, с учетом всех соответствующих показаний, противопоказаний и на основании отечественных и международных рекомендаций. В выборе стартовой терапии учитывался тип припадков, дебют, продолжительность заболевания, пол, возраст и этиология эпилепсии.

Когорту составляли 519 (57%) мужчин, 391 (43%) – женщин.

Распределение эпилепсий по этиологии было следующим: 39,6% было посттравматических эпилепсий, 26,6 % – неизвестной этиологии, 7,25% – при хронической ишемии мозга, 5,5% – постинсультных, 5% – при объемных образованиях головного мозга, 5,3% – как следствие перинатальной патологии, 8,2% – генетических и по 1,3% алкогольных и постинфекционных.

Из 910 пациентов – 723 пациента с эпилепсией изначально, при инициальной, стартовой терапии получали монотерапию базисными ПЭП, в том числе: ВПК-168, КБЗ-302, ТПМ-61, ЛТД-120, ЛЕВ-72 пациента. При необходимости для оптимизации терапии 187 больным эпилепсией была назначена дуотерапия - комбинация стартового базисного препарата в сочетании с другим базисным ПЭП: ВПК+ЛТД-97, ВПК+КБЗ-30, КБЗ+ЛТД-30, КБЗ+ТПМ-30 пациентов (рис.1).

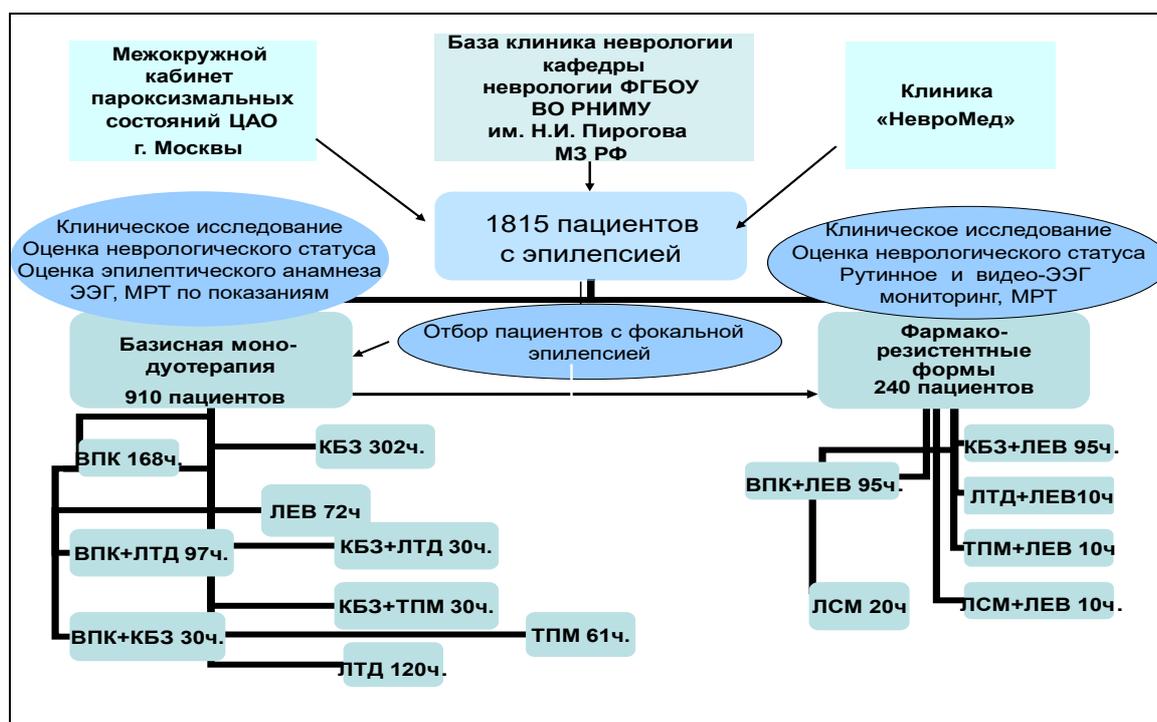


Рисунок 1. Дизайн клинического исследования

Дозы базисных ПЭП, применяемые в моно- и дуотерапии у пациентов были следующими: ВПК: 1000мг; 1500мг; 2000мг; КБЗ: 800мг; 1200мг; 1800мг; ЛТД: 100мг; 200мг; 300мг, 400; ТПМ: 150мг; 200мг; 300мг, ЛЕВ: 1000мг; 3000мг. Оценивали 12 месячную эффективность.

Эффективность лечения пациентов (n=723) в режиме монотерапии базисными препаратами приведена в таблицах 1,2. Кроме распределения характеристик эффективности на градации аггравация, отсутствие эффекта, снижение на $\geq 25\%$ -<50%, $\geq 50\%$ -<75%, $\geq 75\%$ -< 100% и ремиссию (100%), мы условно сгруппировали и оценили, в сумме как низкую эффективность такие параметры, как аггравация, отсутствие эффекта, снижение на $\geq 25\%$ -<50%, и как высокую – снижение на $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и ремиссию.

Оценка эффективности различных базисных ПЭП в режиме монотерапии у 723 пациентов с эпилепсией выявила достаточно высокую во всех случаях эффективность КБЗ, ВПК, ЛТД и ТПМ как в плане снижения количества приступов, так и, главным образом, достижения ремиссий. Контроль над приступами удалось достичь в среднем у 46% (41%-66%) больных. Ремиссия была наиболее выраженной и статистически достоверно более частой при лечении ЛЕВ – 66,6%, чем остальными препаратами (41-46%) Сравнительная оценка различий между выявленными в результате лечения исходами в зависимости от назначаемого препарата не установила статистически достоверных различий рядов распределений изучаемых характеристик между собой ($\chi^2 = 0,463-6,5$; $p > 0,05$) (табл.1).

При сравнении же соотношений условно низкой и высокой эффективности назначаемых ПЭП было выявлено статистически достоверное различие между эффективностью КБЗ и ЛЕВ ($\chi^2 = 4,475$, $p < 0,05$), между ВПК и ЛЕВ ($\chi^2 = 4,706$, $p < 0,05$), и ТПМ и ЛЕВ ($\chi^2 = 4,621$, $p < 0,05$, ТКФ=0,04) (табл.2).

И главным образом, этому способствовало различие в частоте наступления ремиссии, которая оказалась достоверно выше при назначении ЛЕВ. Таким образом, наиболее эффективным при лечении различных форм эпилепсий в режиме монотерапии базисными ПЭП был признан ЛЕВ. Результативность остальных четырех базисных ПЭП статистически достоверно между собой не различалась (табл. 2).

Таблица 1 Эффективность различных ПЭП при базисной монотерапии больных с фокальной эпилепсией

Препараты	Эффективность						
	Агр- вация	Отсутствие эффекта	Снижение на 25-50%	Снижение на 50-75%	Снижение на 75-100%	Ремис- сия	Все
КБЗ	24 (7,94%)	26 (8,61%)	47 (15,6%)	36 (11,92%)	30 (9,93%)	139 * (46,0%)	302 (100%)
ВПК	10 (5,95%)	25 (14,9%)	21 (12,5%)	22 (13,1%)	20 (11,9%)	70* (41,65%)	168 (100%)
ЛТД	6 (5%)	17 (14,2%)	10 (8,3%)	17 (14,2%)	18 (15%)	52* (43,3%)	120 (100%)
ТПМ	4 (6,6%)	14 (22,9%)	4 (6,6%)	7 (11,5%)	7 (11,4%)	25 * (41%)	61 (100%)
ЛЕВ	2 (2,8%)	11 (15,3%)	1 (1,4%)	5 (4,2%)	7 (9,7%)	46 (66,6%)	72 (100%)
Все n (%)	46 (6,3%)	93 (12,9%)	83 (11,5%)	87 (12,0%)	82 (11,3%)	332 (46%)	723 (100%)

Примечание: * – ремиссия статистически достоверно реже, чем при назначении ЛЕВ

Таблица 2 Соотношение высокой ($\geq 50\%$ снижение) и низкой эффективности ($< 50\%$ снижение) при монотерапии ПЭП

Эффективность	Противоэпилептические препараты					
	КБЗ	ВПК	ЛТД	ТПМ	ЛЕВ	ВСЕ
Низкая	97 * (32,1%)	56* (33,3%)	33 (27,5%)	22* (36,1%)	14 (19,4%)	222 (19,8%)
Высокая	205 (67,9%)	112 (66,7%)	87 (72,5%)	39 (63,9%)	58 (80,6%)	501 (80,2%)
Все	302 (100%)	168 (100%)	91 (100%)	61 (100%)	72 (100%)	723 (100%)

Примечание: * – частоте эффективности по сравнению с ЛЕВ статистически достоверно ниже

Дуотерапия назначалась пациентам с эпилепсиями, которые нуждались в оптимизации лечения, а именно, неудачного подбора монотерапии или же имели срывы после непродолжительного эффекта, полученного ранее. Всего 187 человек из 910 лиц (20,6%). Почти половине, 97 больным из 187 (52%) дополнительно к ВПК назначался ЛТД, 30 (16%) – КБЗ. Еще 30 больным назначали сочетание КБЗ с ЛТД (КБЗ+ЛТД), и такому же количеству КБЗ с ТПМ (КБЗ+ТПМ). Нами была проведена в когортах сравнительная оценка назначаемой дуотерапии с базовой стартовой монотерапией (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность препаратов вальпроевой кислоты в режиме моно и дуотерапии

Препараты	Эффективность						
	Аггравация	Отсутствие эффекта	Снижение на 25-50%	Снижение на 50-75%	Снижение на 75-100%	Ремиссия	Все
ВПК	10 (5,95%)	25 (14,9%)	21 (12,5%)	22 (13,1%)	20 (11,9%)	70 (41,65%)	168 (100%)
ВПК +КБЗ	3 (10%)	6 (20%)	0 (0%)	3 (10,0%)	3 (10%)	15 (50%)	30 (100%)
ВПК +ЛТД	1 (1%)	6 (6,2%)	4 (4,1%)	10 (10,3%)	19 (19,6%)	57 * (58,8%)	97 (100%)
Все группы	7 (3,3 %)	26 (12,3%)	7 (3,3%)	22 (10,4%)	32 (15,2%)	117 (55,5%)	295 (100%)

Примечание: * – ремиссия статистически достоверно чаще, чем при монотерапии с ВПК

В случае сравнения с монотерапией оказалось наиболее эффективным сочетание ВПК с ЛТД, которое статистически достоверно ($\chi^2 = 5,873, p < 0,05$) увеличивало относительную долю лиц с контролируемыми приступами с 41,65% (у 70 из 168 больных) до 58,8% (у 57 из 97 больных). Абсолютное увеличение составило 17,15%, а процентное – на 41%. В случае сочетания ВПК с КБЗ статистически достоверной разницы в распределении по эффективности обследуемых в группах не установлено. Однако, несмотря на тенденцию к большей частоте ремиссии, чем при монотерапии, относительная доля лиц с аггравацией (10%) оказалась почти в два раза больше, чем при монотерапии с ВПК и в 10 раз, чем в сочетании ВПК с ЛТД (1%) (табл.3). В результате в группе дуотерапии ВПК+ЛТД подавляющее большинство, 86 пациентов из 97 (88,7%), достигли за год $\geq 50\%$ контроля над приступами (рис. 2).

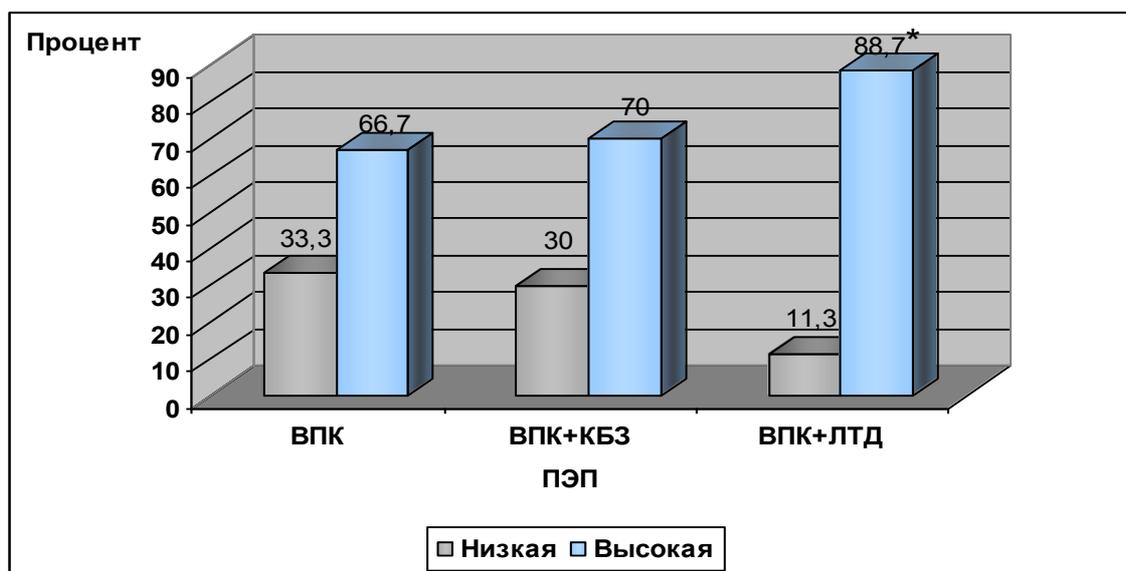


Рисунок 2. Соотношение высокой и низкой эффективности вальпратов в моно- и дуотерапии * -различие в соотношении высокой и низкой эффективности по сравнению с ВПК в режиме монотерапии статистически достоверно

Из 910 пациентов с диагнозом эпилепсия на фоне назначения базисных ПЭП в моно- и дуотерапии у 240 больных не удалось добиться существенного

улучшения состояния, приступы у них продолжались. Они составили 26,4% и были отнесены к группе фармакорезистентных (труднокурабельных) эпилепсий, которые нуждались в более детальном обследовании, анализе и лечении.

Фармакорезистентные эпилепсии

Из 240 пациентов, отнесенных к группе труднокурабельных, фармакорезистентных эпилепсий (ФРЭ), 220 пациентам дополнительно был назначен препарат нового поколения ПЭП – ЛЕВ, 20 больным – ЛСМ (рис.1). Дополнительно препараты назначались на фоне 3-4 принимаемых препаратов, которые нами учитывались при комплектации групп. Средний возраст больных составлял $41,8 \pm 16,3$ лет; из 240 больных 163 человека (68%) составляли мужчины, 77 (32%) – женщины. С учетом создавшихся сочетаний с ЛЕВ нами были сформированы 2 основные группы по преимущественному использованию таких базисных ПЭП, как ВПК (95 человек) и КБЗ (95 человек). Анализ количества приступов показал в среднем $3,15 \pm 1,7$ приступа у одного пациента с фокальной ФРЭ. При этом в группе ЛЕВ+ВПК приступов было в среднем $3,75 \pm 1,9$, а в группе, получающей ЛЕВ+КБЗ – $3,41 \pm 1,7$ ($p > 0,05$).

Для сравнительной оценки эффективности терапии в этих группах, мы провели их сопоставление не только по полу, возрасту, но и по этиологии, частоте и типу приступов (табл.4). У 2/3 пациентов (60%) приступы сопровождались нарушением сознания (восприятия). В характере приступов преобладали вторично-генерализованные припадки, когнитивные, поведенческие эмоциональные нарушения; реже встречались соматосенсорные припадки, атонические, миоклонические приступы (табл.4).

ЛЕВ назначался пациентам с фокальной ФРЭ в дозах 1000мг; 2000мг; 2500мг, максимально до 3000мг; ЛСМ – по 200мг, 300мг и максимально в дозе 400мг. Эти препараты назначались иногда дополнительно на фоне применяемых 2-3 других препаратов.

ЭЭГ исследования пациентов с фокальной ФРЭ

Базовые показатели рутинного ЭЭГ-исследования 240 пациентов демонстрировали правостороннюю латерализацию у 33 (13,8 %) больных, левостороннюю в 1,6 раза больше – у 56 больных (23,3%). Локализация в лобном фокусе была у 19 пациентов (7,9%), височном у 20 (8,3%), теменном – у 17 (7%), лобно-височном у 15 (6,25%) и затылочном у 4 (1,7%). Регистрировались острые волны у 19 (7,9%) пациентов, острые-медленные волны у 43 (17,9%), спайк-полиспайки у 11 (4,6%). Показатели рутинного ЭЭГ, выявили большую частоту левосторонней локализации при объемных образованиях головного мозга, при последствиях перинатальной патологии и генетической форме эпилепсии. Острые-медленные волны регистрировались чаще всего при постинсультной эпилепсии, сфокусированные в теменной и затылочной зонах и при объемных образованиях в височной зоне. Нормальная картина ЭЭГ была изначально выявлена только у 1 больного.

Таблица 4. Характер приступов у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией до назначения различных комбинаций противоэпилептических препаратов

Признак	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Все группы
ЛЕВ+ВПК	7 (7,4%)	54 (56,8%)	3 (3,2%)	2 (2,1%)	4 (4,2%)	1 (1%)	4 (4,2%)	5 (5,3%)	5 (5,3%)	5 (5,3%)	4 (4,2%)	1 (1%)	95 (100%)
ЛЕВ +КБЗ	6 (6,3%)	55 (57,8%)	2 (2,1%)	3 (3,2%)	4 (4,2%)	2 (2,1%)	5 (5,3%)	4 (4,2%)	5 (5,3%)	6 (6,3%)	3 (3,2%)	0 (0%)	95 (100%)
ЛЕВ+ЛТД	1 (10%)	8 (80%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	10 (100%)
ЛЕВ+ТМП	1 (10%)	7 (70%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
ЛЕВ+ЛСМ	1 (10%)	6 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
ЛСМ	3 (15%)	14 (70%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (100%)
Все группы:	19 (7,92%)	144 (60,0)	5 (2,08%)	6 (2,50%)	9 (3,75%)	4 (1,66%)	12 (5,0%)	10 (4,17%)	11 (4,58%)	12 (5,0%)	7 (2,92%)	1 (0,42%)	240 (100%)

Примечание: сохраненным сознанием-1, с нарушением сознания-2, автоматизмы-3, атонические-4, клонические-5, миоклонические-6, тонические-7, нарушение поведения-8, когнитивные нарушения-9, эмоциональные нарушения-10, , нарушения чувствительности-11, от фокального к двустороннему тонико-клоническому-12.

Некоторые нарушения встречались одновременно у одного и того же больного

Статистически достоверных различий в распределении частот, характеризующих характер между двумя основными группами с леветирацетамом не установлено ($\chi^2=0,945, p=0,815$)

Базовые показатели видео-ЭЭГ мониторинга совпадали с данными рутинного ЭЭГ исследования: также в 1,6 раза превалировала левосторонняя локализация и в большей степени при объемных образованиях в головном мозге и последствиях перинатальной патологии. Острые-медленные волны наиболее часто встречались при постинсультных эпилепсиях и объемных образованиях. И в тех же зонах – теменной и височной. Нормальная электроэнцефалограмма была зафиксирована только у 2 больных.

12-часовое мониторирование, у 240 пациентов выявило 17 случаев эпилептической активности при пробуждении (7,08%), 6 случаев – при засыпании (2,5%), 106 случаев – (44,17%) во сне, остальные 101 случай (42,08%) выявлен при бодрствовании, а у 10 больных (4,17%) – без эпилептиформной активности (рис.3).

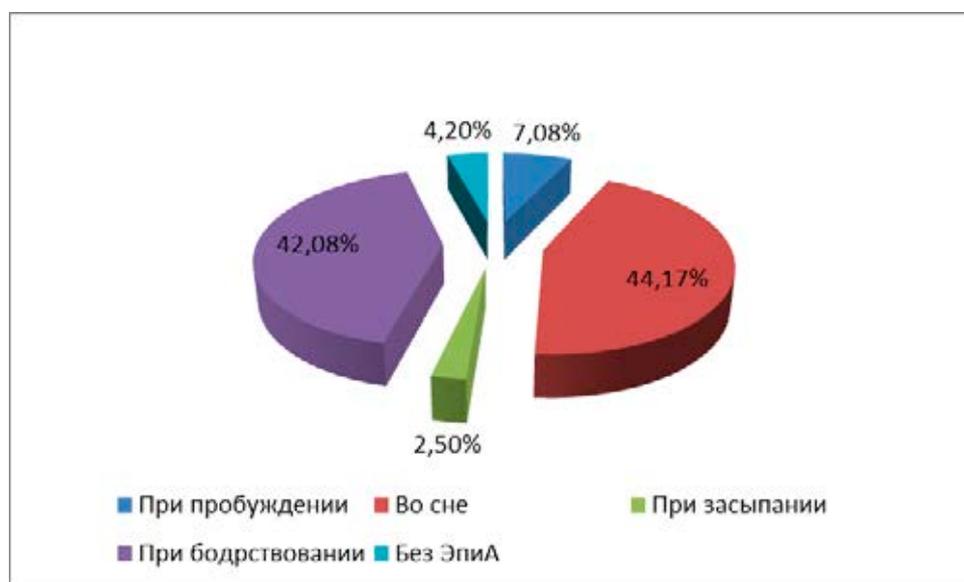


Рисунок 3. Результаты 12-часового ЭЭГ мониторинга 240 пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (число случаев в %)

Результаты нейровизуализационных исследований

Нейровизуализационное исследование (МРТ) в группе пациентов с фармакорезистентными фокальными эпилепсиями выявило различные изменения в структурах головного мозга в 105 случаях – у 128 больных (82%). Наиболее часто при фармакорезистентных эпилепсиях выявлялись изменения гиппокампа: в виде пациентов гиппокампального склероза у 30 (23,7%).

У 17 (13,3%) больных были выявлены кистозные, у 15 пациентов (11,72%) отмечались кистозно-глиозные изменения головного мозга. Фокальную корковую дисплазию (ФКД) наблюдали у 7 (5,5%) пациентов. Более часто – у 16 больных (12,5%) наблюдалось расширение желудочков головного мозга. Атрофия коры мозга была выявлена у 11 больных (8,6%). У 2-х (1,56%) пациентов зарегистрированы на МРТ аномалии мозолистого тела и у такого же количества рубцовые изменения, у 3 пациентов (2,3%) эти изменения сочетались, у 5 (3,9%) – другие изменения головного мозга.

Как мы установили, наиболее частая локализация патологической БЭА, зарегистрированная в височной доле, что сочеталась с наиболее частым выявлением гиппокампаального склероза. Различий по частоте выявляемого признака между группами с различным лечением так же, как при клинико-нейрофизиологическом обследовании, не установлено. С целью подбора наиболее оптимального противоэпилептического препарата у больных с ФРЭ нами параллельно проводились экспериментальные исследования.

Результаты экспериментального исследования ПЭП: леветирацетама, вальпроевой кислоты, карбамазепина, ламотриджина, топирамата, лакосамида,

Изучение динамики изменения БЭА мозга крыс проводилось отдельно на первой и второй стадиях развития эпилептической системы (ЭпиС). На первой стадии формирования первичного и вторичного эпилептогенных очагов регистрация БЭА проводилась через 24-48 часов после аппликации кобальта. На второй стадии генерализованной эпилептиформной активности (ЭпиА) в различных структурах мозга со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов и формированием вторичных эпилептогенных очагов регистрация проводилась на 5-7 день после аппликации кобальта.

Параметры регистрировались в следующих структурах: ипсилатеральной левой коре, контралатеральной правой сенсомоторной коре, латеральном гипоталамусе (слева), дорзальном гиппокампе (слева). Определялась структура мозга – «мишень», на которую оказывает влияние исследуемое вещество.

Механизм действия вальпроевой кислоты и леветирацетама на экспериментальных моделях очаговой эпилепсии

ЛЕВ в дозе 200 мг/кг и ВПК в дозе 100мг/кг – вводили внутрибрюшинно (в/б) однократно через 48 ч и на 5-6-е сутки. В каждой из 4 групп использовали по 6 животных: 1 – ЛЕВ, введение на I стадии, 2 – ЛЕВ, введение на II стадии, 3 – ВПК введение. на I стадии, 4 – ВПК, введение на II стадии.

На 7-8-й день после аппликации кобальта крысам со стойкими изменениями БЭА в структурах мозга внутрибрюшинно вводили гомоцистеин тиалактон (ГМЦ) и тем самым, провоцируя развитие вторично-генерализованных тонико-клонических судорог, моделировали эпилептический статус (ЭС). У контрольных животных на 1-й стадии развития ЭпиС выявил образование очагов ЭпиА во всех исследуемых структурах с наибольшими числом и продолжительностью разрядов в ипсилатеральной коре и гиппокампе. Отмечено значительное опережение в возникновении и более выраженная ЭпиА в ипсилатеральной коре, что свидетельствует о формировании в ней детерминантной (ведущей) структуры.

На II стадии развития ЭпиС по мере распространения ЭпиА формировались вторичные «зеркальные» и подкорковые эпилептические очаги: в гиппокампе, увеличивалось число разрядов и их длительность, а также отмечена высокая разрядная активность в контралатеральной коре (табл. 5). В итоге, к 5-6-м суткам, во всех исследуемых структурах мозга развилась стойкая ЭпиС с генерализованной ЭпиА.

Таблица 5. Число и длительность разрядов ЭпиА у крыс с моделью кобальтовой эпилепсии

Структуры мозга экспериментальных животных	1 стадия		2 стадия	
	Число разрядов за минуту	Продолжительность разрядов ЭпиА, в сек	Число разрядов ЭпиА за мин.	Продолжительность разрядов ЭпиА, в сек
Кора ипсилатеральная	22,7 ± 0,6	3,9 ± 0,1	15,2 ± 1,8	2,6 ± 0,3
Кора контрлатеральная	15,2 ± 1,1	2,4 ± 0,4	20,4 ± 1,6*Δ	3 ± 0,3
Гиппокамп ипсилатеральный	18,4 ± 1,0	2,5 ± 0,2	22 ± 1,3*Δ	2,6 ± 0,2
Гипоталамус ипс.	16,2 ± 1,7	2,1 ± 0,3	17,2 ± 1,7	2,4 ± 0,2

Примечание: Δ- достоверность отличий между структурами при $P < 0.05$ *- достоверность отличий между стадиями при $P < 0.05$ (критерий Стьюдента)

При сравнении спектров мощности всего диапазона волн показано, что на II стадии ЭпиС по сравнению с 1 стадией статистически достоверно усиливается спектральная мощность дельта-ритма и высокочастотной бета-активности при одновременном снижении тета-ритма и низкочастотной бета-активности во всех исследуемых структурах (рис. 4).

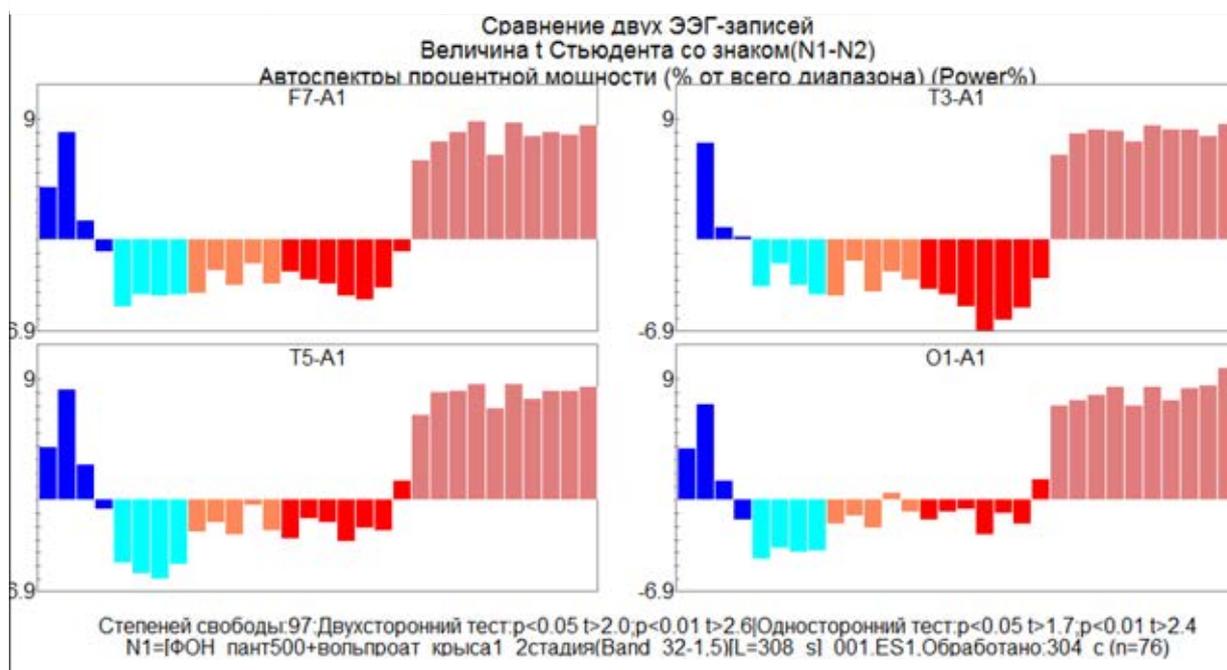


Рисунок 4. Сравнение спектров мощности в исследуемых структурах мозга 2-й стадии развития эпилептической системы с первой

Примечание: F7-A1 - кора ипсилатеральная, T3-A1 – кора контрлатеральная, T5-A1 – гипоталамус, O1-A1 – гиппокамп. Ось абсцисс: синие столбики – дельта волны, зеленые столбики – низкочастотные тета волны, оранжевые столбики – высокочастотные тета волны, красные столбики – низкочастотные бета волны, коралловые столбики – высокочастотные бета волны. Ось ординат – изменение активности спектра волн относительно значений 1-й стадии ЭпиС, взятых за 100%, посчитанных по критерию t-Стьюдента ($p \leq 0,05$ при $t > 2$; $p \leq 0,01$ при $t > 2,6$)

Исследование влияния ЛЕВ (200 мг/кг, однократно) на 1-ю стадию развития ЭпиС показало, что препарат снижал число ($p \leq 0,08$) и длительность разрядов ЭпиА ($p \leq 0,07$) в ипсилатеральной коре – детерминантном первичном очаге. В остальных исследуемых структурах мозга значимых изменений выраженности ЭпиА, при введении ЛЕВ, не наблюдалось. На 2-й стадии наиболее выраженное действие ЛЕВ оказывал на гиппокамп, максимально снижая в данной структуре проявления разрядной ЭпиА (число разрядов в 1,9 раза и их длительность в 2,5 раза). В остальных структурах подавление генерализованной пароксизмальной активности было одинаковым (рис. 5).

Спектральный анализ ЭЭГ-записи крыс, получивших ЛЕВ, показал снижение дельта активности и появление регулярного тета-ритма с преобладанием его в гиппокампе, что является показателем нормализации БЭА мозга крыс с кобальтовой эпилепсией на 5-6 день развития ЭпиС.

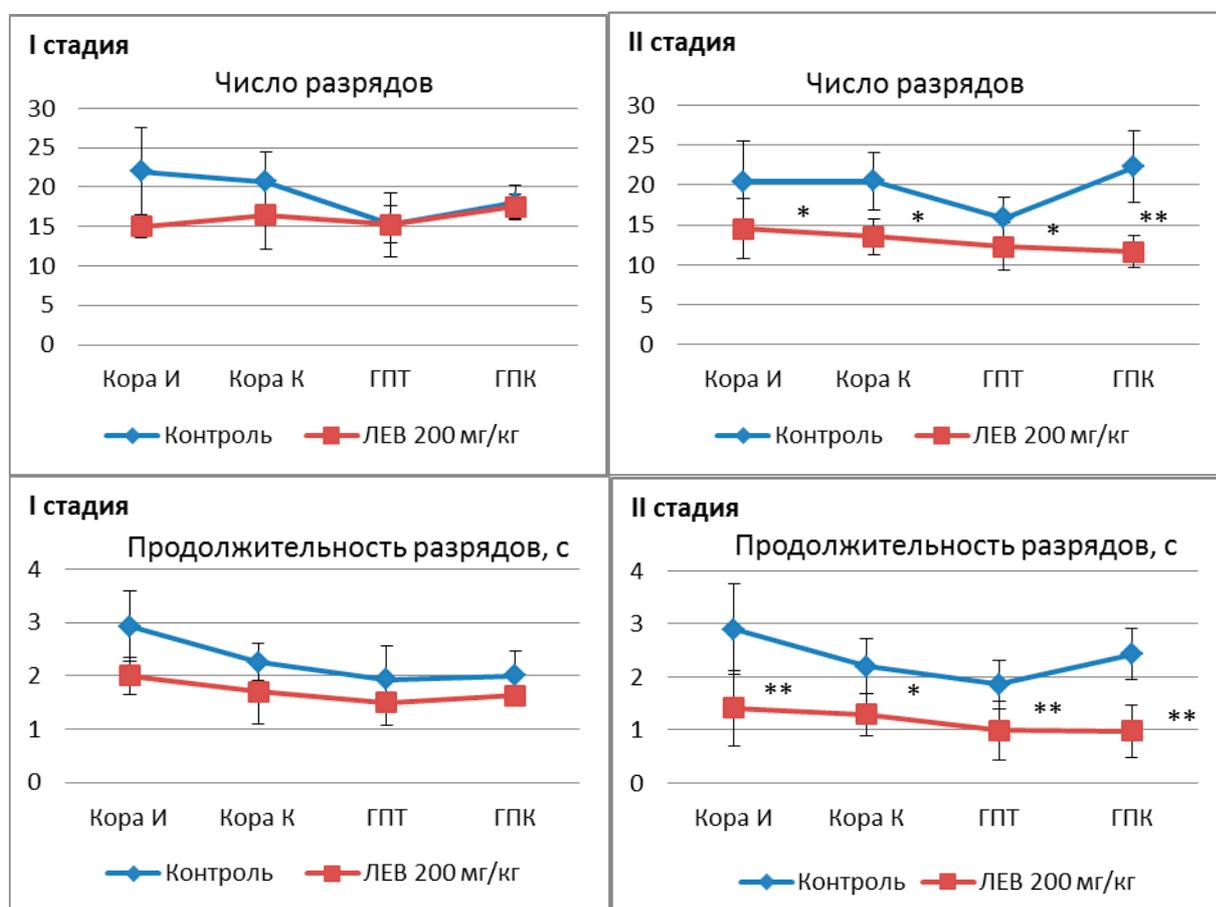


Рисунок 5. Влияние Леветирацетама (ЛЕВ) (200 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на I и II стадиях формирования ЭС
Примечание: Кора И – ипсилатеральная кора, Кора К – контрлатеральная кора, ГПТ – гипоталамус, ГПК – гиппокамп; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ достоверные отличия по сравнению с контролем (критерий Стьюдента)

На I стадии развития ЭпиС введение ВПК приводило к заметному сокращению числа и длительности разрядов ЭпиА в ипсилатеральной коре и гипоталамусе. На II стадии разв сохранялась ведущая роль ипсилатеральной коры в возникновении ЭпиА, регистрируемая по времени их возникновения.

Наиболее резистентным к действию вещества оказался очаг ЭпиА в сенсомоторной области коры контралатерального полушария. Анализ временных характеристик возникновения ЭпиА на II стадии, отражающей развитие ЭпиС показал, что под влиянием ВПК в дозе 100 мг/кг, отмечалось запаздывание в возникновении ЭпиА в электрограммах гипоталамуса по сравнению с корой и гиппокампом (рис.6).

Таким образом, если Леветирацетам оказывает в большей степени влияние на гиппокамп и, особенно, во второй стадии формирования ЭпиА, тогда как, вальпроевая кислота – на гипоталамус, уже начиная с первых дней (2-3день) формирования эпилептической системы.

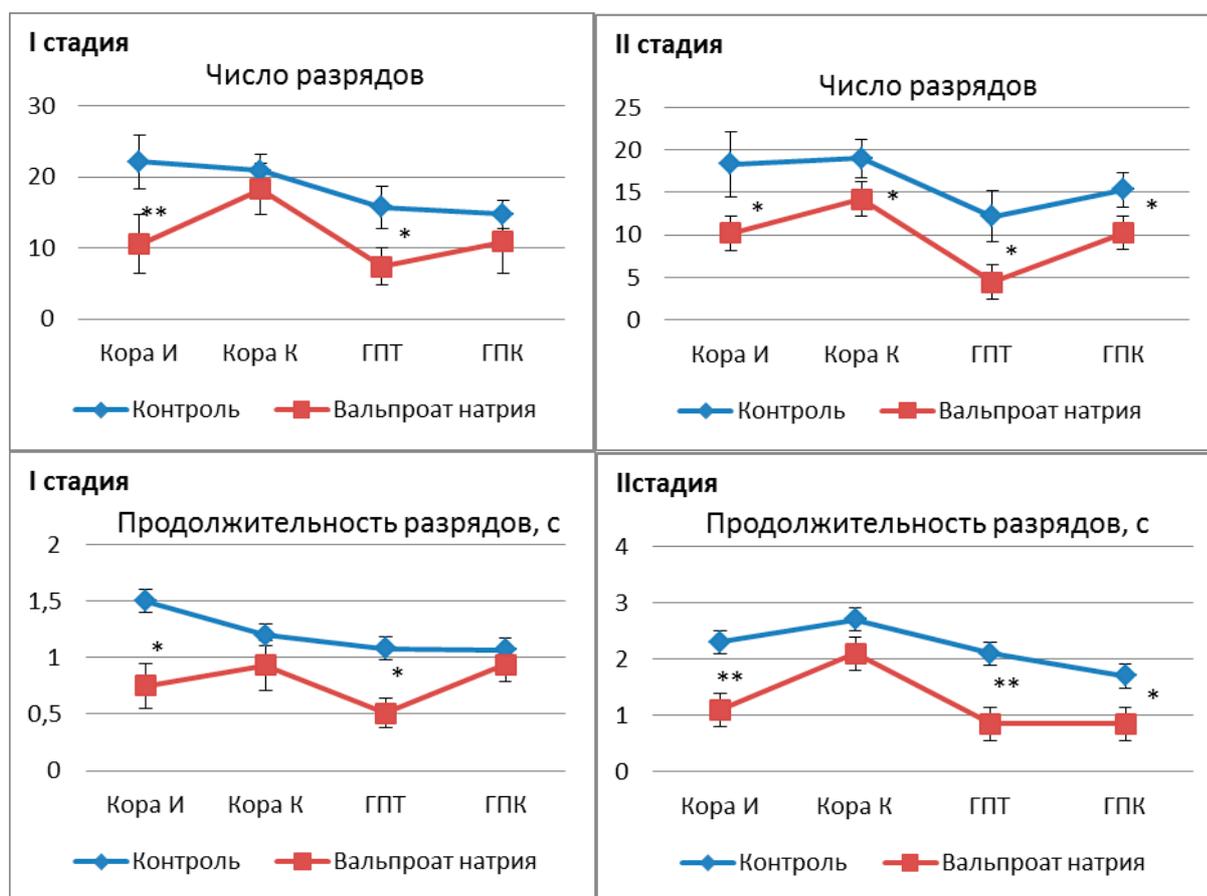


Рисунок 6. Влияние ВПК (100 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на I и II стадии формирования ЭпиС.

Примечание: Кора И – ипсилатеральная кора, Кора К – контрлатеральная кора, ГПТ – гипоталамус, ГПК – гиппокамп; * - достоверность отличия от контроля, при $P < 0.05$ и ** - при $P < 0.01$ (критерий Стьюдента).

При моделировании ЭС с помощью введения ГМЦ крысам с кобальт-индуцированным очагом наибольшее количество разрядов ЭпиА отмечено в ипси- и контрлатеральной коре, а их наибольшая длительность - в электрограммах гипоталамуса, что свидетельствует о значительной его роли в развитии ЭС. Значительное статистически значимое подавление ЭпиА (числа и продолжительности разрядов) относительно фоновых значений с ГМЦ было

выявлено через 3 ч после введения препарата, с максимальным эффектом в гипоталамусе и контрлатеральной коре (в 28 раз) и в ипсилатеральной коре (в 27 раз). Через 5ч после введения ВПК в контрлатеральной коре происходило еще большее подавление ЭпиА относительно фоновых значений с ГМЦ – снижение числа разрядов в 33 раза. Однако в гиппокампе ВПК уменьшал число разрядов гораздо в меньшей степени, только в 4 раза, оказывая, таким образом, наименьшее влияние на данную структуру.

Наряду со снижением пароксизмальной активности после введения ВПК моторные проявления ЭС подавлялись у 71% животных.

На фоне развернутого эпилептического статуса ЛЕВ (200 мг/кг) был неэффективен, он не устранял проявления пароксизмальной активности и не защищал от гибели животных. Таким образом, на модели фокальной кобальт-индуцированной эпилепсии показано, что таргетной структурой-мишенью ЛЕВ является гиппокамп – одна из ведущих структур эпилептической системы, что, по-видимому, определяет его эффективность при резистентных судорожных состояниях. В то время как эффект ВПК проявляется через ингибирующее влияние на корковые очаги эпилептической активности и гипоталамус, что, возможно, является определяющим в её способности подавлять эпилептический статус.

Механизм действия Лакосамида

ЛСМ в дозе 20 мг/кг (в/б) вводили всем крысам после предварительной (фоновой записи). Регистрацию ЭЭГ активности проводили в ипси- и контрлатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе. С развитием эффекта ЛСМ, через 2 часа после введения, наблюдалось снижение показателей ЭпиА ниже фоновых в гиппокампе: числа разрядов с $17,83 \pm 7,77$ до $12,79 \pm 6,84$ ($p \leq 0,05$) и продолжительности с $0,13 \pm 0,02$ до $0,11 \pm 0,01$ ($p \leq 0,05$). Соответственно, спектральный анализ БЭА мозга крыс, проведенный на 1-й стадии развития ЭпиС выявил значительное снижение мощности спектра в диапазоне дельта-активности, особенно выраженное в гиппокампе. Через 2 часа после введения ЛСМ отмечалось снижение уровня связей для всех диапазонов частот с коэффициентом когерентности 0,699 (фон – 0,874), наиболее выраженное для корково-гиппокампальных связей.

На 2 стадии развития ЭпиС, аналогично с 1 стадией, ЛСМ усиливал ЭпиА через 30 минут после его введения, однако уже через 1 час после введения число разрядов в ипсилатеральной коре снижался до фоновых ($17,45 \pm 6,27$ в мин), а через 2 часа после введения наблюдалось снижение как в контрлатеральной коре ($13,82 \pm 5,43$ в мин), так и гипоталамусе ($9,86 \pm 3,29$ в мин, $p \leq 0,1$) (табл.6.).

Анализ КОГ показал что, на 2 стадии развития ЭпиС менялся характер межцентральных связей относительно 1 стадии. Отмечался высокий уровень связей в диапазоне дельта- частот для корково-гипоталамических связей, а в диапазонах, тета-, альфа- для корково-корковых, корково-гипоталамических связей (для ипсилатеральной коры) и корково-гиппокампальных, корково-гипоталамических связей (для контрлатеральной коры).

Таблица 6. Влияние лакосамида на число и длительность Эпи разрядов, вызванных аппликацией кобальта в условиях 2 стадии развития ЭпиС

Структура мозга	Число разрядов в минуту на 2 стадии:			
	ФОН	Лакосамид через 30 мин	Лакосамид через 1 час	Лакосамид через 2 часа
Кора И	16,84±3,75	23,25±1,54#	17,45±6,27	18,86±7,57
Кора К	18,41±4,98	23,08±4,45	17,79±4,12	13,82±5,43#
ГПТ	16,43±4,03	19,47±8,42	16,49±6,21	13,42±6,50
ГПК	16,88±6,29	20,15±3,78	14,92±7,20	9,86±3,29#

Примечание табл.6 и 7: Кора И – кора ипсилатеральная, Кора К – кора контрлатеральная, ГПТ – гипоталамус, ГПК – гиппокамп; # -тенденция к статистической достоверности относительно фона, при $P \leq 0,1$, * - достоверность значений относительно фона, при $P \leq 0,05$ (Крускала_Уоллиса).

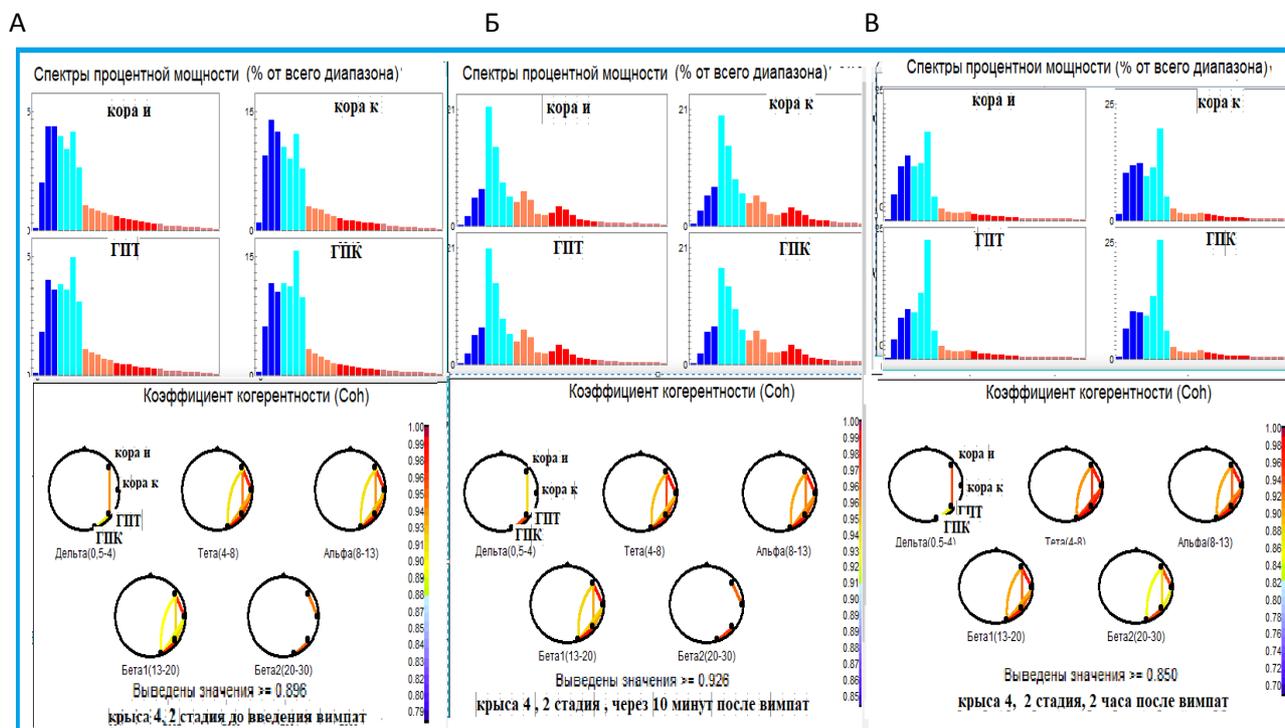


Рисунок 7. Спектрограммы мощности и уровень межцентральных связей (когерентность) биоэлектрической активности мозга крысы до и после введения лакосамида на 2 стадии развития ЭпиС

Примечание: А - фон, В - через 30 мин. после введения лакосамида, В - через 2 часа после введения лакосамида. Кора и – ипсилатеральная кора; кора к – контрлатеральная кора; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп. Оси абсцисс: темно синие столбики – δ -волны, голубые столбики – низкочастотные θ -волны, оранжевые столбики – α -волны, красные столбики – низкочастотные β -волны, коралловые столбики – высокочастотные β -волны. Оси ординат – активность спектра волн, в %.

На фоне приема ЛСМ через 2 часа отмечалось снижение коэффициента когерентности для всех диапазонов частот до 0,850 (фон -0,896) с наибольшей

выраженностью для корково-гиппокампальных связей. Спектральный анализ не выявил значительного изменения мощности спектра диапазонов частот (рис. 7).

Таким образом, влияние лакосамида на ЭпиА мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом характеризуется снижением ЭпиА в коре и гиппокампе и уровня межцентральных корково-гиппокампальных связей. Эффект ЛСМ наступал через 2 часа при его однократном введении.

Определение ведущих структурных мишеней воздействия базисных ПЭП

Введение КБЗ в дозе 20 мг/кг уже в I стадии развития патологической ЭпиС вызывало достоверное снижение частоты и длительности пароксизмальных разрядов ЭпиА в минуту в ипси- и контралатеральной коре уже через 60 минут и сохранялись на протяжении 4 часов. В то же время подкорковые очаги – гипоталамус и гиппокамп оставались интактными воздействию КБЗ. Во II стадии развития патологического процесса уже через 30 мин (и более выражено через 2) КБЗ в дозе 20 мг/кг оказывал выраженное воздействие на детерминантные структуры – гипоталамус ($p < 0.01$) и гиппокамп ($p < 0.05$). При этом эффект был более выражен, чем на I стадии.

Под влиянием ЛТД (10мг/кг) на I стадия развития ЭпиС наиболее заметное снижение показателей ЭпиА отмечалось в электрограммах ипсилатеральной и контрлатеральной коры, и незначительно в ипсилатеральном гипоталамусе и гиппокампе. – т.е. в структурах, в которых до введения препарата наблюдались более высокие значения этих показателей. Введение ЛТД на II стадии развития ЭпиС, хотя и не смогло подавить рост ЭпиА в ведущих структурах, тем не менее, вызвало снижение числа и длительности разрядов ЛТД оказывал наибольший эффект на кору головного мозга и меньший - на подкорковые образования.

ТПМ в дозе 100 мг/кг оказывал выраженное влияние, как на корковые, так и подкорковые очаги ЭпиА, вызывая статистически достоверное снижение в структурах мозга числа Эпи разрядов. В латеральном гипоталамусе и ипсилатеральном гиппокампе число разрядов ЭпиА под воздействием топирамата статистически достоверно снижалось. ТПМ оказывал больший по выраженности эффект на ЭпиА в электрограммах «зеркального очага» (контрлатеральной коре), и меньший в ипсилатеральной коре гипоталамусе и гиппокампе в обеих стадиях ЭпиА (табл. 7).

Таблица 7 Влияние ТПМ на число разрядов у крыс в хроническом эксперименте на кобальт индуцированной модели

Структуры	Число разрядов			
	фон	5мин	15мин	30мин
Ипсилатеральная кора	16,21±1,8	9,71±1,0**	3,0±0,5**	4,1 ±0,3**
Контрлатеральная кора	19,23±1,3*	13,5±1,3	3,1±1,0**	4,1 ±0,7**
Гипоталамус	13,91±2,8	7,6±2,8**	2,6±0,7**	2,4 ±0,6**
Гиппокамы	11,31±2,9	6,7±2,4**	2,1±0,6**	2,2 ±0,8**

Примечание: *- достоверное различие по сравнению с другими структурами ($p < 0,05$)

** - достоверное различие по сравнению с фоном ($p < 0,05$)

Динамика частоты приступов у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией на фоне комбинированного лечения

На основании углубленного клинико-нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований, а также экспериментального изучения механизма действия и мишеней воздействия базовых и новых ПЭП нами была подобрана комбинированная терапия для лиц с ФРЭ. В результате 12 месячного курса сочетанной терапии ЛЕВ и ЛСМ с другими базовыми препаратами было выявлено статистически достоверное, двукратное с 765 до 352 (53,4%) снижение частоты приступов в целом по группе (53,4%) (табл.8). При этом в сравниваемых двух основных группах снижение количества приступов с 358 до 181 (49,5%) в группе при сочетании ЛЕВ с ВПК и с 322 до 138 (57,1%) в группе ЛЕВ с КБЗ было статистически достоверным, с лучшей результативностью у последних ($\chi^2=4,037$, $p<0,05$, $\dagger=0,05169$). В остальных группах при сочетании ЛЕВ с ЛТД и с ТПМ также произошло снижение на 50-80%, однако для сравнительной оценки эти группы были небольшими и не сопоставимыми.

Таблица 8. Разница суммарного количества приступов в группах пациентов с фокальной эпилепсией до и после лечения ЛЕВ и ЛСМ

ПЭП	n	Частота до/после	% снижения	p-значения **	† значения
ЛЕВ+ ВПК (n=95)	358	358/181	49,4%	$p<0,001$	$\chi^2=4,037$ $p<0,05$ $\dagger 0,05169$
ЛЕВ+КБЗ (n=95)	322	322/138*	57,1%	$p<0,001$	
ЛЕВ+ЛТД (n=10)	18	18/8	55,5%	$p=0,0327$	
ЛЕВ+ ТПМ (n=10)	16	16/8	50%	$p=0,08984375$	
ЛЕВ + ЛСМ (n=10)	15	15/3	80%	$p=0,04453125$	
ЛСМ (n=20)	27	27/14	48%	$p=0,2905$	
Все группы (n=240)	756	756/352	53,4%	$p<0,05$	

*Примечание: * – количество пациентов со снизившимся показателем/с увеличившимся показателем; ** – достоверность различий в количестве пациентов с положительной и отрицательной динамикой (биномиальный критерий) †) достоверность базовых различий между группами по частоте выявления признака (точный критерий Фишера)*

При анализе изменений в частоте приступов в зависимости от этиологии в результате лечения 240 больных резистентной эпилепсией при сочетанном лечении ЛЕВ и ЛСМ с базовыми препаратами было зафиксировано снижение на 37,7 - 100% (табл.9). При этом наиболее значимое снижение произошло у лиц с метаболическими нарушениями. Эффективность лечения оказалась наиболее низкой в случае объемных образований – 41,4%, при последствиях перинатальной патологии –37,7% и идиопатической форме эпилепсии –39,9%. Сравнительная оценка установила достоверные различия между последними и группами с посттравматической и постинсультной эпилепсией, а также эпилепсией при хронической ишемии мозга (табл.9)

Таблица 9. Разница суммарного количества приступов до и после лечения в группах пациентов с фокальной фармакорезистентной эпилепсией в зависимости от этиологии

ФРЭ по этиологии	Частота выявления	Динамика до/после	Процент снижения	р-значения *	Значения χ^2
1-я группа: посттравматические Э. (n=76)	225	225/95	(57,7%)	p=0,000000005	Группы: 1,2 =0,003 (p>0,05) 1,3=2,82 (p>0,05) 1,4=0,356 (p>0,05) 1,7=0,915 (p>0,05)
2-я группа: постинсультные Э. (n=7)	24	24/10	(58,3%)	p=0,01445	2,3 =1,510 (p>0,05) 2,4 =0,107 (p>0,05) 2,8 =3,415 (p>0,05)
3-я группа: Э. при объемных образованиях ГМ(n=11)	29	29/17	(41,4%)	p=0,3872	3,4=3,022 (p>0,05) 3,9=0,042 (p>0,05)
4-я группа: Э. при хронической ишемии мозга (n=14)	53	53/20	(62,2%)	p=0,0036	4,8 =8,624 (p<0,01) 4,9=7,632 (p<0,01)
5-я группа: алкогольная Э. (n=3)	5	5/0	(100%)	p=0,1875	
6-я группа: постинфекционная Э. (n=2)	3	3/0	(100%)	p=0,6875	
7-я группа: неуточненная Э. (n=63)	194	194/73	(62%)	p=0,0000009	7,9=15,230 (p<0,01)
8-я группа: последствия перинатальной патологии (n=32)	111	111/69	(37,7%)	p=0,000001	8,9 =0,049(p>0,05)
9-я группа: генетическая /идиопатическая Э. (n=32)	112	112/68	(39,9%)	p=0,000009	1,8 =11,828 (p<0,01) 1,9=10,239 (p<0,01) 2,9= 2,912 (p>0,05)
Все группы (n= 240)	756 (100%)	352 (46,56%)	53,4%	p<0,05	-

Примечание*– достоверность различий в количестве пациентов с положительной и отрицательной динамикой (биномиальный критерий)
 χ^2 - достоверность различий между группами по частоте выявления признака (точный критерий Фишера)

Таблица 10. Динамика показателей видео ЭЭГ-исследования в результате лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в режиме комбинированной терапии леветирацетамом (n=220)

ЭЭГ Характер истики	ЛЕВ+ ВПК (n=95) 1 группа			ЛЕВ+КБЗ (n=95) 2 группа			ЛЕВ+ЛТД (n=10) 3 группа			ЛЕВ+ТПМ (n=10) 4 группа			ЛЕВ+ЛСМ (n=10) 5 группа			р- значения Р ₁ -до Р ₂ -после лечения динамика
	Частота	Динамика % от всей	Р *	Частота	Динамика % от всей	Р *	Частота	Динамика % от всей	Р *	Частота	Динамика % от всей	Р *	Частота	Динамика % от всей	Р *	
Правая сторона	9 9,47%	9/0	< 0,01	8 8,42%	8/2	=0,2	2 20%	2/0	=0, 3125	3 30%	3/0	=0 1875	-	-	-	P _{1-1,2} >0,05 P _{2-1,2} >0,05
Левая сторона	11 11,6%	11/2	> 0,05	16 16,8%	16/2	<0,05	3 30%	3/0	=0, 1875	2 20%	2/0	=0, 312	-	-	-	P _{1-1,3} =0,03 P _{2-1,2} < 0,05
Нормаль- ная ЭЭГ	1 1%	1/17	<0, 001	0%	0/22	<0, 00000 7	0 0%	0/4	=0, 1093	0 0%	0/3	=0, 1875	-	-	-	> 0,05
Острая волна	5 5,26%	5/1	> 0,05	9 9,47%	9/3	=0,25	1 10%	1/1	=0, 687	0 0%	0/1	=0,5	1 10,0	1/0	=0,5	> 0,05
Острая- медленная волна	7 7,37%	7/1	= 0,5	23 24,2%	23/3	=0, 00000	3 30%	3/0	= 01875	2 20%	2/0	=0, 312	-	-	-	P _{1-1,2} = 0,0005 P _{1-2,3} = 0,000002 P _{2-2,4} = 0,03 P _{2-2,3} = 0,00005
Спайк- полиспайк	3 3,16%	3/1	> 0,05	-	-	-	1 10%	1/0	=0,5	-	-	-	-	-	-	> 0,05
Лобный фокус	10 10,5%	10/1	> 0,05	10 10,5%	10/3	=0,25	1 10%	1/1	=0, 6875	2 20%	2/1	=0,5	-	-	-	> 0,05

Теменной фокус	-	-	-	12 12,6%	12/0	=0, 00017	-	-	-	-	-	-	0 10,0%	0/1	=0,5	$P_{2-2,5} = 0,03$
Височный фокус	2 2,11%	2/0	= 0,5	6 6,31%	6/1	=0,25	2 20%	2/0	=0, 3125	3 30%	3/0	= 0, 1875	1 10,0%	1,0	=0,5	$P_{1-2,5} = 0,01$
Лобно-височный фокус	12 12,6%	12/0	=0, 062	15 15,8%	15/0	=0, 0017	2 20%	2/1	=0,5	-	-	-	-	-	-	> 0,05
Затылочный фокус	-	-	-	5 5,26%	5/0	=0,1	-	--	-	-	-	-	-	-	-	> 0,05

Примечание: * достоверность различий в количестве пациентов с положительной и отрицательной динамикой (биномиальный критерий)

†– достоверность различий по частоте выявления признака между группами по типу лечения (точный критерий Фишера)

Результаты нейрофизиологических исследований до и после лечения у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией

Результаты нейрофизиологических исследований полностью совпадали и подтверждали клинические данные о снижении частоты эпилептических приступов). У всех пациентов с резистентной фокальной эпилепсией различной этиологии произошло значительное улучшение показателей рутинного ЭЭГ. Так, при посттравматической эпилепсии регистрируемая ЭпиА снизилась в 6 раз в правом (12/2) и в 7 раз (14/3) в левом полушарии. Уменьшилась значительно генерация ЭЭГ паттернов из более поврежденного лобного (11/1, $p < 0.0064$), а также лобно- височного и теменного фокусов (7/0, $p < 0.0195$). Было выявлено статистически достоверное снижение ЭпиА в левополушарной области генерации, в которой были значительно более высокие показатели при неуточненных (17/2) и генетических (12/1) формах эпилепсий, а также последствиях перинатальной патологии (8/1) ($p < 0.01$). Во всех группах снизились такие ЭЭГ паттерны, как острые волны, острые-медленные волны, спайки, полиспайки и, особенно выражено, как было указано при посттравматических эпилепсиях. Нормальной ЭЭГ картина стала у 57 пациента (была нормальной у 1 до лечения).

Сочетание ЛЕВ с ВПК и КБЗ вызвала после курса лечения значительное подавление ЭпиА в обеих гемисферах. Сравнение двух основных групп с терапией ЛЕВ+ВПК и ЛЕВ+КБЗ установила при повторном ЭЭГ- исследовании большую результативность при сочетании ЛЕВ с КБЗ, при котором произошло больше снижение таких ЭЭГ характеристик, как острые волны (11/2, $p < 0.005$) и острые-медленные волны (28/2, $p < 0.00001$). Более того, было выявлено более благоприятное воздействие в лобных, теменных и лобно-височных зонах.

Показатели видео-ЭЭГ мониторинга в тех же группах больных при сравнении базовых показателей после лечения подтвердили электроэнцефалографическую картину рутинного ЭЭГ-исследования (табл.10).

Так же, как и в случае с традиционным ЭЭГ исследованием, изначально была выявлена большая вовлеченность левого полушария, которая особенно четко отмечалась у лиц с объемными образованиями (27,7%) и последствиями перинатальной патологии (40,6%). При объемных образованиях эпилептическая активность в обоих исследованиях прослеживалась в теменных и височных зонах, при посттравматической – в лобной. В этих областях генерации часто регистрировались острые-медленные волны. Повторный, проводимый на фоне лечения видео-ЭЭГ мониторинг ($n = 240$), так же, как и традиционное ЭЭГ, выявил положительную динамику во всех анализируемых показателях с полной нормализацией электроэнцефалографической картины у 45 больных ($p < 0,01$), что меньше показателя нормализации, установленной рутинной ЭЭГ (57чел.). Статистически достоверно значимые положительные изменения произошли при посттравматической эпилепсии в лобном и лобно-височном фокусе.

В отличие от посттравматической эпилепсии с наглядной картиной улучшения процесса, при эпилепсиях, связанных с объемными образованиями

и последствиями перинатальной патологии, положительные сдвиги в теменной, височной и лобно-височной зонах были статистически недостоверны.

При сравнительном анализе показателей видео ЭЭГ-мониторинга, полученных при лечении в основных группах, комбинация ЛЕВ с КБЗ оказалась более результативной. Она в большей степени, как и в случае рутинного ЭЭГ исследования, влияла на левое полушарие и на теменной и лобно-височный фокус (табл. 10).

Оценка клинической эффективности лечения пациентов с фокальной ФРЭ в режиме комплексной терапии с ЛЕВ и ЛСМ

Оценка эффективности лечения фармакорезистентных эпилепсий в режиме комплексной терапии с левитирацетамом показала большую эффективность при сочетании левитирацетама с карбамазепином. Для оценки мы анализировали распределение относительного числа пациентов, достигших различной степени снижения приступов при сочетании ЛЕВ с ВПК, КБЗ, ЛТД, ТПМ и ЛСМ (табл. 11,12; рис. 8). Анализ показал, что назначение ЛЕВ в сочетании с базовым препаратом КБЗ привело к контролю над приступами у 16 из 95 больных (16,85%), а при сочетании с ВПК у 13 из 95 больных (13,7%), т.е. на 3% меньше (процентное различие 18,7%). Данное различие оказалось статистически недостоверным ($\chi^2 = 0,366$, $p > 0,05$).

Таблица 11. Распределение доли лиц с фокальной ФРЭ, достигших различных уровней эффективности при назначении ЛЕВ в комбинации с другими ПЭП

ПЭП	Эффективность						Всего
	Агgravация СНЯ	Отсутствие эффекта	Снижение на			Ремиссия	
			25-50%	50-75%	75-100%		
ЛЕВ+ КБЗ	15 (15,75%)	15 (15,75%)	19 (20%)	16 (16,85%)	14 (14,8%)	16 (16,85%)	95 (100%)
ЛЕВ+ ВПК	13 (13,7%)	24 (25,3%)	26 (27,3%)	9 (9,5%)	10 (10,5%)	13 (13,7%)	95 (100%)
ЛЕВ+ ЛТД	1 (10%)	4 (40%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	10 (100%)
ЛЕВ+ ТПМ	3 (30%)	2 (20%)	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	10 (100%)
ЛЕВ+ ЛСМ	0 (0%)	4 (40,0%)	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	1 (10,0%)	10 (100%)
Все группы	32 (14,55%)	49 (22,3%)	48 (21,8%)	30 (13,6%)	29 (13,2%)	32 (14,55%)	220 (100%)

Таблица 12. Эффективность левитирацетама в комбинации с различными ПЭП

Эффективность	ЛЕВ+ КБЗ	ЛЕВ+ ВПК	ЛЕВ+ ЛТД	ЛЕВ+ ТПМ	ЛЕВ+ ЛСМ	ВСЕ 220
Низкая (< 50%)	49 (51,4%)	63 (66,3%)	5 (50%)	6 (60%)	5 (50,0%)	129 (58,6%)
Высокая ($\geq 50\%$)	46 (48,6%)	32 * (33,7%)	5 (50%)	4 (40%)	5 (50,0%)	91 (41,4%)

Примечание: * – различие между двумя основными группами (ЛЕВ+ВПК и ЛЕВ+КБЗ) статистически достоверно

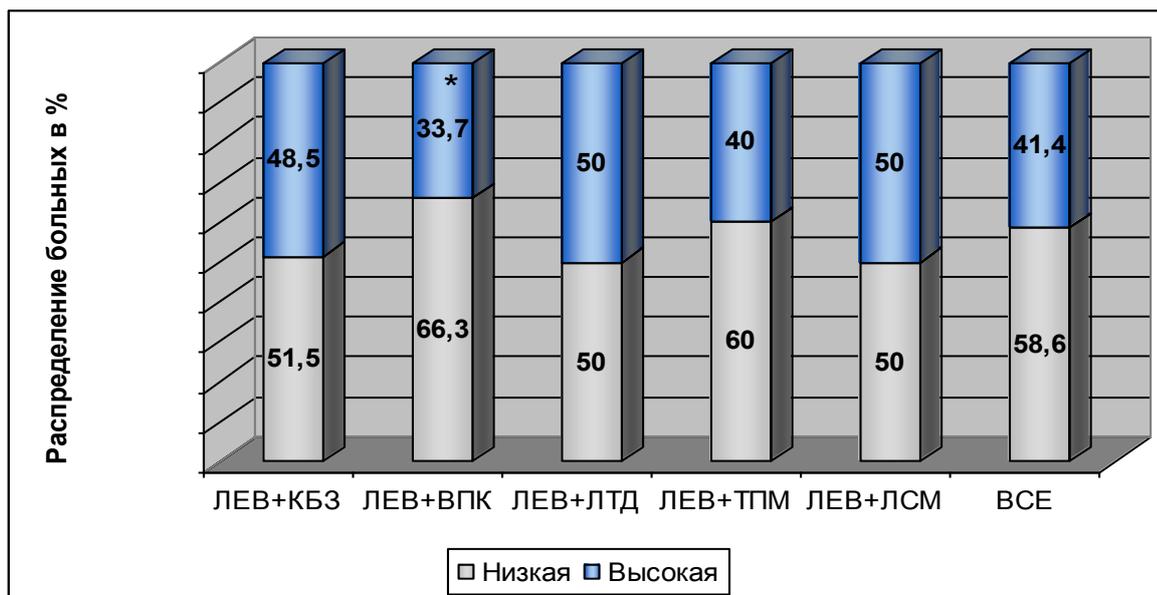


Рисунок 8. Эффективность лечения ЛЕВ в комбинации с различными ПЭП
 Примечание: *— различие между двумя основными группами (ЛЕВ+ВПК и ЛЕВ+КБЗ) статистически достоверно

Тем не менее, при оценке относительного числа респондеров, достигших 50% и более снижения приступов, данное различие между двумя сравниваемыми группами стало статистически достоверным ($\chi^2=4,263$, $p<0,05$). Назначение ЛЕВ в комбинации с КБЗ оказалось эффективней, чем в комбинации с ВПК (48,6% и 33,7%, соответственно).

В остальных малочисленных группах также выявлено заметное, у 40-50% пациентов, достижение снижения частоты приступов на 50% и более. Это в целом привело к тому, что 91 больной из 220 (41,4%) с комбинированной терапией с леветирацетамом оказались респондерами и добились снижения частоты приступов на 50% и более, что оценивалась нами, как высокая эффективность. В том числе у 14,6% наблюдался полный контроль.

Что же касается групп пациентов с дополнительным назначением ЛСМ, то, как при назначении в сочетании с ЛЕВ, так и в качестве единственного дополнительного препарата на фоне базовых препаратов, результат оказался положительным (табл. 11,12, рис.8).

Аггравация и серьезные нежелательные явления

При лечении пациентов с фокальной ФРЭ эпилепсией нежелательные явления выявлялись у каждого третьего больного (у 78 из 240 пациентов). Только у 13 пациентов (5,4%) из 240 нежелательные явления были серьезными и требовали отмены препарата в течение первого года. Если СНЯ первого года проявлялись и требовали отмены препарата на 60-181-й день лечения, то проявления аггравации (7,9%) наступали позже, на 90—274-й день лечения. Серьезные нежелательные явления и аггравация приступов, вызывая отмену препаратов, влияли в дальнейшем и на их среднесрочное (1-2 года) и долгосрочное (до 5 лет) удержания на терапии (см. ниже).

Удержание на терапии леветирацетамом в комплексе с КБЗ и ВПК

Контрольными точками для оценки долгосрочного удержания на терапии явились абсолютное и относительное число лиц с ФРЭ, принимающих соответствующую комбинацию препаратов (рис.9) В течение первого года лечения из-за СНЯ и аггравации приступов 15 пациентам из группы ЛЕВ+КБЗ было отменено лечение. На лечении оставались 80 человек (84%). В течение второго года снижение чаще происходило из-за отсутствия эффекта у 12 человек и 1 случая аллергической сыпи. На лечении оставались 67 человек (70,5%) В течение 3 года потери произошли из-за 3 случаев отсутствия эффекта и 2 случаев рецидивов. На лечении оставались 62 человека (65%). В дальнейшем, в течение четвертого годов основными причинами служили нарушение протокола (5 человек) и неявка (2 человека)–55 человек; и по одному такому случаю за 5-й год. Остались на лечении ЛЕВ+КБЗ 53 человека (55,8%).

В группе ЛЕВ+ВПК в первой конечной точке у 13 пациентов было отменено лечение в результате появления СНЯ и аггравации приступов. Оставались на лечении 82 человека (86,5%). На втором году был отказ у 21 человека: из-за отсутствия эффекта в 19 случаях и по одному случаю из-за выпадения волос и набора веса. На лечении оставались 61 человек (64,2 %). На 3 году было отменено лечение еще у 9 человек: у 3 из-за неэффективности, у 4 из-за рецидива, в 2 случаях– набора веса и в одном случае из-за планируемой беременности. Оставались на лечении 52 человека (54,7%). На 4 году был 1 случай хирургического лечения (нарушение протокола) и 1 случай неявки; на 5 году потеря, связанная со смертельным исходом, и 1 случай нарушения протокола. На лечении ЛЕВ+ ВПК удержались 48 пациентов (50%). Сравнение между группами оказалось недостоверным ($t=0,69$, $p>0,05$).

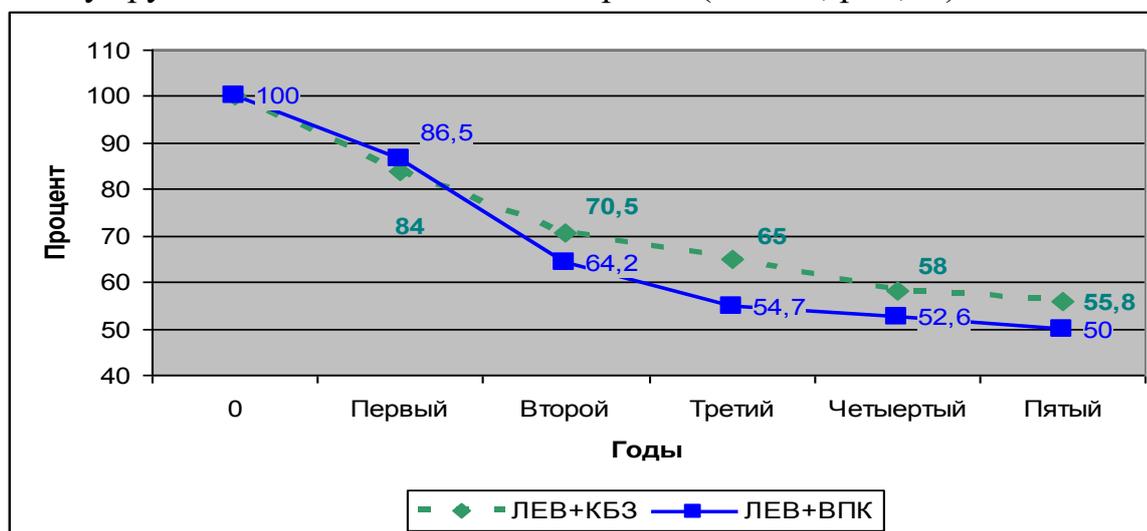


Рисунок 9. Удержание на терапии лиц с фокальной ФРЭ в группах комбинированного лечения ЛЕВ с КБЗ и ВПК

В течение 5 лет половину фармакоэзистентных больных фокальной эпилепсией и более (50-55,8%) при комбинации леветирацетама с другими противоэпилептическими препаратами удалось удержать на лечении (рис.9).



Рисунок 10. Дизайн экспериментального исследования наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (нано-мексидола) для лечения эпилепсии *Примечание: Компьютеризированные ЭЭГ-исследования влияния нано формы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и субстанции проводились у крыс с кобальт индуцированным эпилептическим очагом на второй генерализованной стадии формирования эпилептической системы и моделях эпистатуса*

Исследование nano формы 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината в качестве средства лечения эпилепсии

В настоящей работе представлено новое противосудорожное средство nano форма 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината для профилактики и лечения пароксизмальных состояний на основе полимерных наночастиц, облегчающих транспорт мексидола через ГЭБ и обеспечивающих целенаправленное действие препарата на мишени. (Патент на изобретение (№2469722, от 20 декабря 2012г. «Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения пароксизмальных состояний»).

При изучении нового соединения – 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината на наночастицах PLGA (Poly Lactic-co-Glycolic Acids) с лецитином и добавлением твина выявлен более широкий спектр противосудорожных эффектов и значительное превосходство по противосудорожной активности мексидола в субстанции и в отличие от мексидола в субстанции, эффективность при эпилептическом статусе.

Дизайн исследования представлен на рисунке 10.

Противосудорожный эффект 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином на судороги, вызванные максимальным электрошоком

Исследование 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином-80 проводили в опытах на белых беспородных мышках-самцах, массой 20-26 г. В качестве препарата сравнения использовали данное вещество в субстанции. Исследуемые вещества вводили в/б за 30 минут до начала эксперимента. Было установлено, что 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином предупреждает как развитие тонической экстензии, так и гибель животных, вызванную проведением максимального электрошока. Доза, при которой наблюдалось предупреждение судорог и гибель 16% мышей (ED_{16}), составляла для 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината на наночастицах 24,14 ($20,11 \div 28,96$) мг/кг, а доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 50% мышей (ED_{50}) - 85,11 ($70,92 \div 102,13$) мг/кг. Доза, при которой наблюдались предупреждение судорог и гибель 16% мышей (ED_{16}) составлял для того же вещества в субстанции 120,3 ($100,25 \div 144,96$) мг/кг, а предупреждение судорог и гибель 50% мышей (ED_{50}) – 229,72 ($191,02 \div 294,97$) мг/кг. Таким образом, по противосудорожной активности в тесте максимального электрошока 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином значительно (в несколько раз) превосходил 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат в субстанции: по показателю ED_{50} – в 2,7 раза ($229,72 : 85,11$), а по показателю ED_{16} - в 5 раз ($120,3 : 24,14$).

Противосудорожный эффект 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином на судороги, вызванные коразолом

2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином по противосудорожной активности в тесте антагонизма с коразолом превосходил вещество в субстанции по показателю ED_{50} – в 1,4 раза, а по показателю ED_{16} - в 1,5 раза. Он также увеличивал латентное время

наступления первого генерализованного приступа и предупреждая развитие генерализованных клонических судорог и гибель животных.

Противосудорожный эффект 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином на вторично-генерализованные судороги у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом

Было установлено, что 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином в дозе 44 мг/кг обладал выраженной способностью ослаблять вторично-генерализованные судороги у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на второй стадии формирования ЭпиС.

2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином достоверно уменьшал (в 3 раза) число судорожных разрядов. Так, после введения нано-формы число разрядов в минуту, равное $5,5 \pm 0,57$, было достоверно, в 3 раза ниже, по сравнению как с контролем ($17,1 \pm 4,95$, $p < 0,01$), так и с 3-оксипиридин сукцинатом в субстанции ($13,6 \pm 3,12$, $p < 0,01$). При эпилептическом статусе, вызванном введением ГМЦ крысам с кобальтовой эпилепсией, вещество на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином достоверно уменьшал (в 7,8 раз) число вторично-генерализованных клоникотонических приступов (ВГКТП), в 3 раза процент животных с ВГКТП и в 10 раз гибель животных.

Нано-форма 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината ослабляла моторные проявления, возникающие при ЭС в межприступный период с достоверным уменьшением (в 2 раза) числа судорожных приступов по типу "барабанного боя" и увеличением (в 2,8 раз) латентного времени наступления моторных проявлений.

Таким образом, 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах PLGA с лецитином обладает широким спектром противосудорожных эффектов, оказывая защитное действие как при первично-генерализованных судорогах при моделировании больших и малых судорожных припадков, так и на моделях фокальной (парциальной) эпилепсии с кобальт-индуцированным хроническим эпилептогенным очагом со вторично-генерализованными судорогами и эпилептическим статусом.

Изучение влияния бепродона на эпилептиформную активность крыс на модели экспериментальной кобальтовой эпилепсии

Бепродон–3-бензиламинометиленипирролидин-2,4-дион – является производным тетрамовой кислоты. Бепродон в дозе 100 мг/кг (однократно, внутрибрюшинно) оказывает выраженное противосудорожное действие у крыс с кобальт-индуцированным хроническим эпилептогенным очагом, статистически достоверно уменьшая как число разрядов, так и их длительность.

На первой стадии развития ЭпиС (через 24-48 часов после аппликации кобальта) бепродон вызывал статистически достоверное снижение числа

разрядов ЭпиА и их длительности в электрокортикограммах ипсилатерального и контрлатерального полушарий (табл.13,14)

Таблица 13. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на число эпилептических разрядов на 1-й стадии развития ЭпиС у крыс с кобальтовой эпилепсией

Регистрация ЭЭГ	Число эпилептических разрядов за 1 мин в различных структурах (n)			
	Кора ипси-латеральная	Кора контр-латеральная	Гипоталамус	Гиппокамп
До введения	11,12±0,87	10,62±1,32	10,14±1,01	10,26±0,76
Через 15 минут	8,88±0,58*	9,39±0,50	9,60±0,67	7,96±0,93
Через 30 минут	9,39±0,59	9,03±0,77	8,89±0,69	10,21±0,93
Через 60 минут	9,41±0,83	6,56±0,76*	8,35±0,43	9,46±0,80
Через 120 минут	10,37±0,61	6,96±0,40*	9,12±0,46	9,05±0,65

Примечание: * - $P < 0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с контрольными фоновыми значениями

Таблица 14. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на длительность эпилептических разрядов на 1 стадии развития ЭпиС у крыс с кобальтовой эпилепсией

Регистрация ЭЭГ	Длительность разрядов (сек)			
	Кора ипси-латеральная	Кора контр-латеральная	Гипоталамус	Гиппокамп
До введения	2,19±0,14	1,84±0,07	1,29±0,08	1,33±0,11
Через 15 минут	1,63±0,10*	1,37±0,13*	1,43±0,13	1,21±0,12
Через 30 минут	2,00±0,10	1,80±0,18	1,28±0,11	1,33±0,07
Через 60 минут	1,85±0,10	1,73±0,08	1,48±0,10	1,30±0,09
Через 120 минут	1,86±0,10	1,12±0,08*	1,15±0,12	1,12±0,07

Примечание: * - $P < 0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми контрольными значениями

На второй же стадии развития ЭпиС бепродон статистически достоверно снижал число разрядов ЭпиА в электрограммах гипоталамуса и дорзального гиппокампа. В то же время уменьшал и длительность разрядов в контрлатеральном полушарии и латеральном гипоталамусе (рис .11,12).

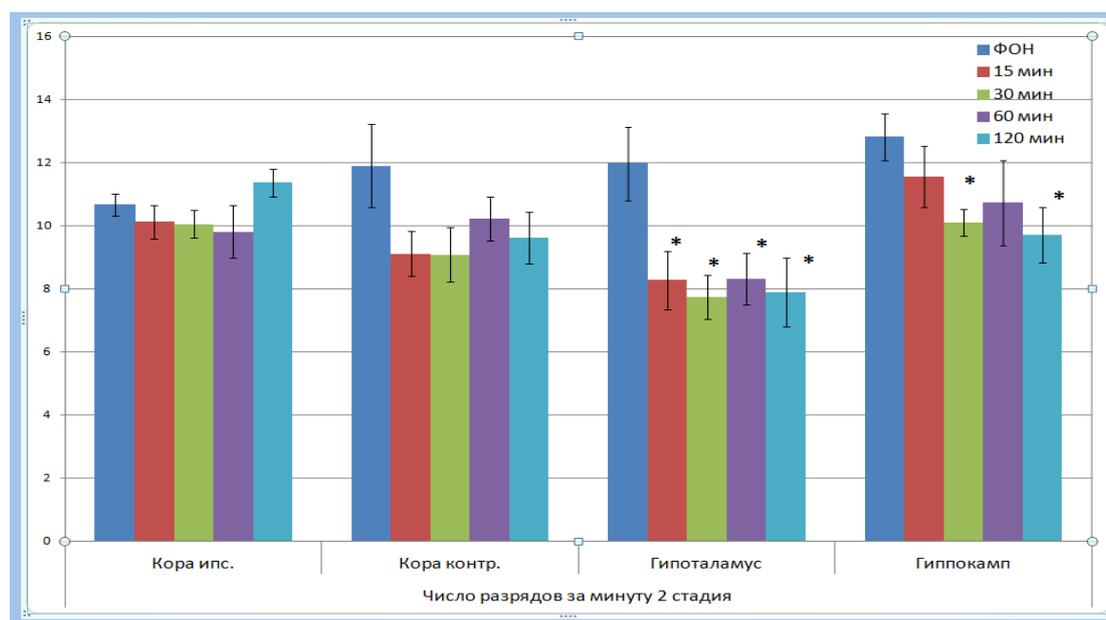


Рисунок 11. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на число эпилептических разрядов на 2-й стадии развития ЭпиС у крыс с кобальтовой эпилепсией

Примечание: * - $P < 0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми значениями

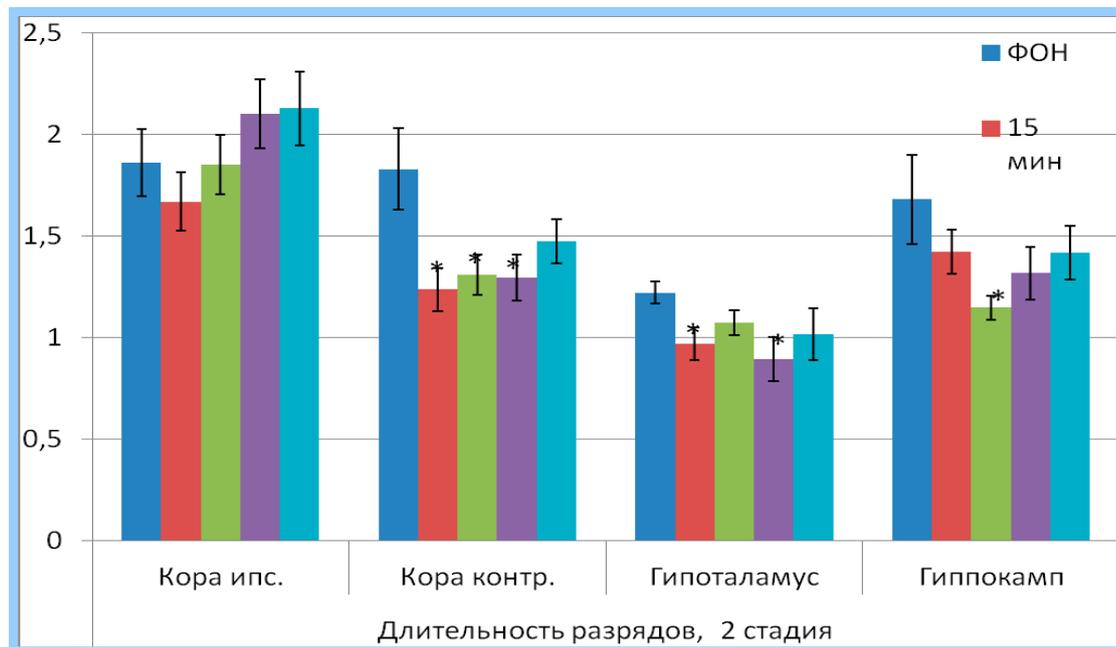


Рисунок 13. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на длительность эпилептических разрядов на 2-й стадии развития ЭпиС у крыс с кобальтовой эпилепсией

Примечание: * - $P < 0,05$ по критерию Манна-Уитни по сравнению с фоновыми значениями

Механизм действия бепродона на эпилептическую активность на первой стадии развития эпилептической системы связан с его влиянием на корковые очаги, которые в этот период являются детерминантными и, таким образом, определяются как «мишени» действия бепродона. Действие бепродона на ЭпиА на второй стадии развития ЭпиС связано с его влиянием на подкорковые очаги, особенно в гипоталамусе, которые в этот период являются детерминантными и определяются, как мишени действия бепродона.

Таким образом, эффект бепродона зависит от стадии развития эпилептической системы и направлен на детерминантные очаги, «мишени», которые в каждой стадии являются генераторами эпилептической активности: на корковые в первой стадии и подкорковые очаги на второй стадии формирования эпилептической системы.

Заключение

У большинства из 910 наблюдаемых нами пациентов с фокальной эпилепсией монотерапия и дуотерапия оказались результативными. В монотерапии наиболее эффективным оказался ЛЕВ, а в дуотерапии ВПК с ЛТД. 240 пациентов (26%) оказались труднокурабельными, фармакорезистентными. С целью оптимизации их лечения и его персонализации были проведены углубленные клиничко-нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования этой категории пациентов.

С той же целью проводилось параллельное экспериментальное изучение «мишеней» терапевтического действия назначаемых ПЭП. Так, было установлено, что ВПК, воздействуя на гипоталамус, способен предотвращать вторично-генерализованные приступы, а ЛЕВ, основной таргетной зоной которого является гиппокамп, эффективен при проявлениях резистентности.

Аргументированные как экспериментально, так и клинически комбинации ЛЕВ с ВПК и КБЗ вызвали дополнительно полный контроль над приступами у 14,6 %, а $\geq 50\%$ контроль у 41,4 % лиц с ФРЭ. Это привело к удержанию более половины этих пациентов 5 летней консервативной терапии.

С целью разработки более совершенной противоэпилептической терапии изучались на экспериментальных животных также новые технологии доставки препаратов (нано-форма 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината) и возможности использования новых соединений с дополнительными малоизученными механизмами действия виде 3-бензиламинометиленирролидин-2,4-диола (бепродона). Все это открывает новые перспективы и создает научную «платформу» для оптимизации лечения пациентов с эпилепсией.

ВЫВОДЫ

1. У 723 пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией в режиме монотерапии контроль над приступами статистически достоверно выше при назначении ЛЕВ: ремиссия – у 66,6%, в остальных группах 41-46%. Снижение приступов при назначении ЛЕВ на $\geq 50\%$ выявлено у 80,6%; КБЗ – у 67,9%, ВПК – 66,7%, ЛТД – 72,5%, ТПМ – 63,9% пациентов. Сочетание ВПК с ЛТД при дуотерапии (187 пациентов) по сравнению с монотерапией с ВПК увеличивало долю лиц с ремиссией с 41,5 до 58,8%, а пациентов с $\geq 50\%$ контролем приступов с 66,7 до 88,7% ($p < 0,05$). В случае сочетания ВПК с КБЗ доля лиц с аггравацией оказалась в 2 раза выше, чем при монотерапии ВПК, и в 10 раз выше, чем при дуотерапии ВПК с ЛТД.
2. У 240 пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией базовые показатели видео-ЭЭГ мониторинга совпадали с данными рутинного ЭЭГ исследования: в 1,6 раза превалировала левосторонняя локализация и в большей степени при объемных образованиях в головном мозге и последствиях перинатальной патологии. Выявлено 17 случаев ЭпиА при пробуждении (7,08%), 6 – засыпании (2,5%), 106 – во сне (44,17%), 101 – при бодрствовании (42,08%), а у 10 больных (4,2%) – ее отсутствие. В результате нейровизуализационных исследований у 30 больных из 128 (23,7%) установлен гиппокампальный склероз, у большинства из них (60%) повышенный источник ЭпиА локализовался в височной зоне и чаще в виде острых-медленных волн.
3. Сравнительное исследование особенностей действия ЛЕВ и ВПК на экспериментальной модели очаговой эпилепсии у крыс показало, что ЛЕВ подавлял эпилептиформную активность в детерминантном первичном очаге (ипсилатеральной коре) в I-й и гиппокампе во II-й стадии формирования ЭпиС. Это проявляется снижением числа (в 1,9 раз) и длительности разрядов

(в 2,5 раза) с появлением регулярного тета-ритма в гиппокампе. ВПК же подавляла ЭпиА в обеих стадиях в коре и гипоталамусе, являющихся ведущими областями при формировании вторично-генерализованных припадков. Противосудорожное действие ВПК на модели эпилептического статуса определялось ингибированием детерминантного очага в коре (33раза) и гипоталамусе (28раз); у 71% экспериментальных животных снижались генерализованные моторные проявления и гибель.

4. Определение ведущей структурной «мишени» действия различных ПЭП на основных этапах формирования патологической ЭпиС у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом мозга показало, что действие КБЗ направлено на доминантные структуры: корковые очаги в I-й и дорзальный гиппокамп, латеральный гипоталамус – во II-й ее стадии; ЛСМ – на снижение ЭпиА в коре и гиппокампе и уровня межцентральных корково-гиппокампальных связей. ЛТД оказывал наибольший эффект на кору головного мозга и в меньшей степени – на подкорковые образования. Основной мишенью действия ТПМ оказались контрлатеральная кора, «зеркальный» очаг.
5. Клинико-нейрофизиологическое исследование 240 больных с ФРЭ после курса комбинированной терапии ЛЕВ и ЛСМ с другими базовыми препаратами выявило двукратное с 765 до 352 снижение суммарного количества приступов :в группе ЛЕВ с КБЗ – на 57,1%, а ЛЕВ с ВПК – на 49,5% ($p < 0,05$, $\dagger = 0,05169$). В случае объемных образований, при последствиях перинатальной патологии и идиопатической форме эпилепсии снижение было статистически достоверно ниже, чем при постинсультной, посттравматической эпилепсии и хронической ишемии мозга. Видео-ЭЭГ мониторинг так же, как и стандартное ЭЭГ, на фоне положительной динамики клинической картины выявил статистически достоверную положительную динамику во всех показателях с полной нормализацией электроэнцефалографической картины у 45 пациентов с ФРЭ (2 до лечения, $p < 0,01$). Комбинация ЛЕВ с КБЗ оказалась более результативной по сравнению с сочетанием с ВПК в снижении количества острых-медленных волн (23/3, $p < 0,00001$).
6. Назначение ЛЕВ в сочетании с базовым препаратом КБЗ привело к контролю над приступами у 16 из 95 больных (16,85%), а при сочетании с ВПК – у 13 из 95 больных (13,7%) с фокальной ФРЭ. Данное различие стало статистически достоверным для $\geq 50\%$ снижения приступов: ЛЕВ в комбинации с КБЗ оказалось в 1,4 эффективней, чем в комбинации с ВПК (48,6% и 33,7%, соответственно). Приверженность к терапии у 50-55,8% больных с фармакорезистентными формами эпилепсии при применении комбинации ЛЕВ с КБЗ и ЛЕВ с ВПК составила 5 лет.
7. 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах (PLGA)-лецитин с твином обладал выраженной противосудорожной активностью, предотвращая развитие тонической экстензии и гибель животных; значительно превосходил вещество в субстанции по показателю ЭД₅₀ (в 2,7раза) и ЭД₁₆ (в 5 раз) в тесте максимального электрошока и в 1,4 и 1,5 раз,

соответственно, в тесте антагонизма с коразолом. На модели очаговой эпилепсии у крыс с кобальт индуцированным очагом 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах в 3 раза снижал число судорожных разрядов. На модели эпилептического статуса в 7,8 раз уменьшал число вторично-генерализованных клонико-тонических судорог, в 3 раза – процент животных с судорогами и в 10раз – их гибель.

8. На модели очаговой кобальт-индуцированной эпилепсии у крыс механизм действия бепродона на эпилептическую активность был направлен на детерминантные очаги: на первой стадии на корковые очаги, на второй стадии – на подкорковые очаги, особенно в гипоталамус.

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Авакян Г.Г. Клинико-нейрофизиологический анализ эффективности ламотриджина у больных эпилепсией / Ридер Ф., Бадалян О., Ковалева Е., Бурд С., Авакян Г. // **Врач.**- 2007.- № 3. -С. 78-80.
2. Авакян Г. Ламотриджин в лечении эпилепсии у женщин/ Авакян Г. // **Врач.**- 2007.- № 5.- С. 44-47.
3. Авакян Г. Сравнительная эффективность препаратов ламотриджинового ряда./ Авакян Г., Бадалян О., Биктимеров Р., Варашкевич О., Крикова Е., Ридер Ф., Тихонов Ю., Бурд С.// **Врач.**- 2007. -№ 12.- С. 35-37.
4. Авакян Г.Г. Причины неэффективности антиэпилептической терапии и возможности их преодоления: взгляд из Москвы / Авакян Г.Н., Авакян Г.Г., Аксенова М.Г., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Качалин Е.Ю., Савенков А.А., Тертышник О.Ю., Юцкова Е.В.// **Вестник эпилептологии.**-2008. -№ 1.-С. 33-35.
5. Авакян Г.Г., Депрессия и эпилепсия: две стороны одной медали / Бурд С.Г., Ридер Ф.К., Бадалян О.Л., Авакян Г.Г., Чуканова А.С. // **РМЖ.** -2008.- Т. 16.- № 12.- С. 1653-1657.
6. Авакян Г.Г. Современные принципы противосудорожной терапии взрослых / Бурд С.Г., Бадалян О.Л., Чуканова А.С., Авакян Г.Г., Крикова Е.В. // **Лечащий врач.** -2008. -№ 8.- С. 40-44.
7. Авакян Г. Применения конвульсана у пациентов с разными формами эпилепсии/Бурд С., Крикова Е., Бадалян О., Чуканова А., Авакян Г., Бойко А. // **Врач.**- 2008.- № 12.- С. 47-51.
8. Авакян Г.Г. Качество жизни больных эпилепсией (обзор литературы) / Бурд С.Г., Бадалян О.Л., Чуканова А.С., Авакян Г.Г., Крикова Е.В. // **Вестник эпилептологии.** -2008. -№ 2. -С. 24-26.
9. Авакян Г.Г. Прегабалин в политерапии парциальной эпилепсии / Бурд С.Г., Крикова Е.В., Бадалян О.Л., Чуканова А.С., Авакян Г.Г. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** -2009. -Т. 109.- № 7.- С. 96-98.
10. Авакян Г.Г. Энкорат хроно в лечении эпилепсии: накопленный клинический опыт и перспективы применения / Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Саядян Х.С., Савенков А.А., Тертышник О.Ю., Авакян Г.Г., Юцкова Е.В. // **Эффективная фармакотерапия.** - 2009.- № 19.- С. 48-53.

11. Авакян Г.Г. Экспериментальная и клиническая эпилептология./ Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Вальдман Е.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Крикова Е.В., Авакян Г.Г., Чуканова А.С., Стойко М.И., Савенков А.А. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.**- 2010. Т. 2.- № 4. - С. 41-54.
12. Авакян Г.Г. Аутохронометрия у больных локально обусловленной эпилепсией / Лагутин Ю.В., Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Богомазова М.А., Делгер А.Б., Авакян Г.Г., Хромых Е.А. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**- 2010. -Т. 110.- № 2.- С. 70.
13. Авакян Г.Г. Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах (клинико-экспериментальное исследование) / Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.**- 2011.- Т. 3.- № 2. -С. 34-44.
14. Авакян Г.Г. Эпилепсия и гормон эпифиза: современное состояние проблемы / Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А., Авакян Г.Г., Лагутин Ю.В., Авакян Г.Н. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.**- 2011. -Т. 3.- № 4.- С. 22-27.
15. Авакян Г.Г. Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах (клинико-экспериментальное исследование) / Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** - 2011.- № 3.- С. 34-44.
16. **Авакян Г.Г., Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения пароксизмальных состояний / Авакян Г.Н., Авакян Г.Г., Балабаньян В.Ю., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н.: Патент на изобретение RUS 2469722 C1 20.05.2011.**
17. Авакян Г.Г. Изменение содержания тормозных и возбуждающих аминокислот и эпилептической активности в структурах мозга самок крыс с кобальтовой эпилепсией в зависимости от фазы эстрального цикла / Филатова Ю.Б., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Неробкова Л.Н., Ридер Ф.К., Клодт П.М., Кудрин В.С., Авакян Г.Г., Гайдуков И.О. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** - 2012. - Т. 4. -№ 1. - С. 29-33.
18. Авакян Г.Г. Содержание уринарного 6-сульфатоксимедатонина на фоне лечения больных эпилепсией:пилотное исследование /Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А., Лагутин Ю.В., Авакян Г.Г.// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.**-2012.-Т.112.- № 4.-С. 32-36.
19. Авакян Г.Г. Новые возможности лечения эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых –депакин Хроносфера (опыт применения в России) / Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Авакян Г.Г. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** - 2013.- Т. 5. -№ 3. - С. 41-48.
20. Авакян Г.Г. Состояние циркадного эпифизарного хроногормона при эпилепсии / Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Карева Е.Н., Богомазова М.А., Авакян Г.Г., Лагутин Ю.В., Саркисян К.В., Делгер Л.Б. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.**- 2013. -Т. 5. -№ 4. - С. 39-40.
21. Авакян Г.Г. Поиск противозэпилептических препаратов на основе представлений о механизме формирования эпилептической системы/ Воронина

- Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н., Хромых Е.А., Гайдуков И.О., Авакян Г.Г. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния**- 2013.-Т. 5.- № 4.-С. 29-31.
22. Авакян Г.Г. Изучение электрофизиологических механизмов регресса патологической системы у больных эпилепсией с использованием спектрально-когерентного анализа и метода дипольных источников /Неробкова Л.Н., Филатова Ю.Б., Воронина Т.А., Авакян Г.Г., Хромых Е.А., Гайдуков И.О., Авакян Г.Н.// **Эпилепсия и пароксизмальные состояния**.- 2013. -Т. 5.- № 1.- С. 22-30.
23. Авакян Г.Г. Сезонные колебания содержания карбамазепина и вальпроатов у больных эпилепсией /Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Лагутин Ю.В., Хромых Е.А., Богомазова М.А., Делгер А.Б., Авакян Г.Г. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**.- 2013. Т. 113. № 11.- С. 34-39.
24. Авакян Г.Г. Сравнительная оценка эффективности и безопасности производных вальпроевой кислоты: опыт применения / Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А., Авакян Г.Г., Юцкова Е.В., Авакян Г.Н.// **Эпилепсия и пароксизмальные состояния**.- 2014. -Т. 6.- № 2.- С. 39-44.
25. Авакян Г.Г. Опыт применения леветирацетамидом в комбинированной терапии фокальной эпилепсии / Авакян Г.Г., Богомазова М.А., Журавлева И.И.и др.// **РМЖ**.- 2014.- Т. 22. -№ 22. -С. 1628-1632.
26. Авакян Г.Г. Леветинол в комплексной терапии фокальной эпилепсии (опыт эпилептологических кабинетов амбулаторной сети г. Москвы) / Авакян Г.Г., Богомазова М.А., Журавлева И.И., Исмаилов А.М., Комелькова Е.Г., Лесинкер Л.Н., Логвинов Ю.И., Отческа О.В., Петров С.В., Рублева Ю.В., Соломатин Ю.В.// **Эпилепсия и пароксизмальные состояния**.- 2014.- Т. 6.- № 4. - С. 23-28.
27. Авакян Г.Г. Интенционная судорога Рюльфа и другие пароксизмальные дискинезии / Селихова М.В., Залялова З.З., Богданова Н.И., Авакян Г.Г., Хоулден Г.// **Эпилепсия и пароксизмальные состояния** -2015.-Т.7.-№ 3.- С.40-45.
28. Авакян Г.Г. Новые биомолекулярные мишени для создания противоэпилептических препаратов / Воронина Т.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Литвинова С.А., Авакян Г.Н. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния**. -2015. -Т. 7. -№ 4.- С. 59-65.
29. Авакян Г.Г. Электрофизиологические механизмы реализации противоэпилептического действия бепридама / Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н., Бахутапшвили А.В., Авакян Г.Г., Капица И.Г., Гайдуков И.О., Ковалев И.Г. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния**. - 2015.-Т. 7. -№ 1.- С. 8-19.
30. Авакян Г.Г. Многометрический анализ ЭЭГУ пациентов с правосторонней локализацией эпилептического очага / Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Авакян Г.Г., Хромых Е.А., Ковалев И.Г., Гайдуков И.О. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния**. - 2015.- Т. 7. -№ 1.- С. 25-34.
31. Авакян Г.Г. Мелатонин и эпилепсия: анализ влияния геомагнитных факторов / Олейникова О.М., Карева Е.Н., Авакян Г.Г., Богомазова М.А., Авакян Г.Н. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния**. -2015. -Т. 7. -№ 4.- С. 29-34.

32. Авакян Г.Г. Сравнительные противосудорожные эффекты астрокса и мексидола в инъекционных лекарственных формах и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в субстанции / Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Литвинова С.А., Авакян Г.Г., Гайдуков И.О., Авакян Г.Н. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** -2016. -Т. 8.- № 1.- С. 75-82.
33. Авакян Г.Г. Изучение электрофизиологических и нейрохимических механизмов противосудорожного эффекта нового оригинального соединения ГИЖ-298 / Литвинова С.А., Воронина Т.А., Кудрин В.С., Гайдуков И.О., Неробкова Л.Н., Писклова М.В., Авакян Г.Г., Жмуренко Л.А. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** - 2016. - Т. 8.- № 3.- С. 19-26.
34. Авакян Г.Г. Эпилептологические проявления у пациентов с пороками развития мозолистого тела / Милованова О.А., Мойзыкевич Е.Р., Авакян Г.Г., Тараканова Т.Ю. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** - 2016.- Т. 8.- № 4.- С. 8-12.
35. Авакян Г.Г. Трансформации эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы / Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** - 2017.- Т. 9.- № 2.- С. 6-19.
36. Авакян Г.Г. Новые подходы в лечении эпилепсии / Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Балабаньян В.Ю., Никонова А.А., Авакян Г.Н. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - 2017.- Т. 11.- № 3. - С. 15-22.
37. Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 / Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.**- 2017. -Т. 9.- № 1.- С. 6-25.
38. Авакян Г.Г. Исследование противосудорожного действия производного оксима 4-бензоилпиридина (ГИЖ-298) и вальпроевой кислоты на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт индуцированным очагом / Гайдуков И.О., Литвинова С.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Жмуренко Л.А., Мокров Г.В., Авакян Г.Г., Кутепова И.С. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.**- 2017. -Т. 9. -№ 2. -С. 57-66.
39. Авакян Г.Г. Генерализованные тонико-клонические приступы-нозологическая специфичность, электро-клинические характеристики, эффективность антиэпилептической терапии / Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. и др.// **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.**-2017. -Т. 9.- № 3. -С. 6-17.
40. Авакян Г.Г. Хроноособенности эпилепсий: влияние сезонности рождений / Олейникова О.М., Савенков А.А., Авакян Г.Г., Богомазова М.А., Авакян Г.Н. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.**- 2017. Т. 9.- № 4.- С. 96-102.
41. Авакян Г.Г. Особенности действия леветинола на развитие судорожной активности у крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией / Литвинова С.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Кутепова И.С., Авакян Г.Г., Авакян Г.Н. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** -2018. -Т.10.- № 1. С. 52-62.

42. Авакян Г.Г. Приоритеты в назначении противосудорожных препаратов пациентам с эпилепсией по результатам опроса врачей-неврологов / Бурд С.Г., Лебедева А.В., Миронов М.Б., Авакян Г.Г., Рублева Ю.В. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** -2018.-Т. 118. -№ 5.- С. 36-38.
43. Авакян Г.Г. Сравнение эффектов и электрофизиологических механизмов действия вальпроевой кислоты и леветирацетамом на экспериментальной модели очаговой эпилепсии / Литвинова С.А., Авакян Г.Г. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Гайдуков И.О., Авакян Г.Н. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** - 2018.- Т. 12. -№ 3. - С. 45-53.
44. Авакян Г.Г. Клинико-нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики взрослых пациентов с фокальной эпилепсией с нарушениями сердечного ритма и проводимости в иктальном периоде. /Рублева Ю.В., Терян Р.А., Авакян Г.Г. и др.// **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** - 2018. Т. 10- № 1. С. 14-24.
45. Авакян Г.Г. Эпилептические проявления, когнитивные и аутистические расстройства у пациентов с агенезией мозолистого тела : результаты нейропсихологического тестирования / Милованова О.А., Комиссарова О.А., Тараканова Т.Ю., Бугрий С.В., Авакян Г.Г. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** -2018. -Т. 10. -№ 4. -С. 8-16.
46. Авакян Г.Г. Исследование и разработка наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината для лечения эпилепсии / Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** - 2018. Т. 10.- № 4. - С. 26-38.
47. Авакян Г.Г. В кн.: Клиническая электроэнцефалография. Фармакоэнцефалография / Неробкова Л.Н., Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Авакян Г.Н. // М. Геотар-Медиа.-2018-280с.
48. Авакян Г.Г. Влияние лаксамида на эпилептиформную активность и динамику структурно-функциональных связей эпилептической системы крыс с хронической фокальной эпилепсией / Литвинова С.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Гладышева Н.А. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** - 2019.- Т. 11.- № 1.- С. 37-45.
49. Авакян Г.Г. Ограничение использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики /Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Авакян Г.Г. и др.// **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.**- 2019. Т. 11.-№ 2.- С. 110-123.
50. Avakyan G.G. Levetiracetam effect and electrophysiological mechanism of action in with cobalt-induced chronic epilepsy / Avakyan G.G., Litvinova S.A., Voronina T.A., Nerobkova L.N, Kutepova I.S., Avakyan G.N.// *European Journal of Pharmacology.*–2019.-V.854.-P.380-386. <https://doi.org/10.1016/j.ejphaf.2019.04.041>
51. Авакян Г.Г. Рекомендации РПЭЛ по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии /Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Алиханов А.А., Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Бурд С.Г., Лебедева А.В.,

Авакян Г.Г // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** -2019. -Т. 11.-№ 3.- С. 208-232.

52. Авакян Г.Г. Экспериментальное изучение противосудорожных и психотропных средств, пуфемиды, пиратидина и соединения №3212 в сравнении с известными противоэпилептическими препаратами. / Пароникян Р.Г., Авакян М.Н., Арутюнян А.А., Авакян Г.Г., Литвинова С.А., Воронина Т.А. // **Эпилепсия и пароксизмальные состояния.** -2019. Т. 11.-№ 3.- С. 244-254.

53. Авакян Г.Г. Парадигмы современной эпилептологии / Бадалян., Бурд., Лебедева А.В. // **Журнал Consilium Medicum.**- 2021.-Т.23 (2).-С.154-160. Doi: 10.26442/20751753.2021.2.200738

54. Авакян Г.Г. Риски формирования неврологической патологии у глубоко недоношенных детей: обзор литературы и клинические случаи / Милованова О.А., Комиссарова О.А., Амирханова Д.Ю., Джуккаева М.М. // **Журнал Медицинский совет.**- 2021. -№1.- С. 20-29.

Список сокращений и условных обозначений

БЭА	–	биоэлектрическая активность
ВБС	–	вторичная билатеральная синхронизация
ВГТКС	–	вторично-генерализованные тонико-клонические судороги
ВПК	–	вальпроевая кислота
ГМЦ	–	гомоцистеин тиолактон
ГЭБ	–	гемато-энцефалический барьер
ИК	–	ипсилатеральная кора
КБЗ	–	кабамазепин
КОГ	–	когерентность
ЛД50		летальная доза 50
ЛЕВ	–	леветирацетам
ЛСМ	–	лакосамид
ЛТД	–	ламотриджин
МЭШ	–	максимальный электрошок
НЧ	–	наночастицы
НЯ	–	нежелательные явления
ПБЦА	–	полибутилцианакрилат
ПМСП	–	первичная медико – санитарная помощь
ПС-80	–	полисорбат -80
ПТЭ	–	посттравматическая эпилепсия
ПЭП	–	противоэпилептический препарат
СНЯ	–	серьезные нежелательные явления

ССЗ	-	сердечно-сосудистые заболевания
ТЛМ	–	терапевтический лекарственный мониторинг
ТПМ	–	топирамат
ФКД	–	фокальные кортикальные дисплазии
ФРЭ	–	фармакорезистентная эпилепсия
ЧМТ	–	черепно-мозговая травма
ЭД50	–	эффективная доза 50
ЭпиА	–	эпилептическая активность
ЭпиС	–	эпилептическая система
ЭС	–	эпилептический статус