

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И.ПИРОГОВА МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени**

**доктора медицинских наук**

**НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ:**

Академик РАН, профессор Е.И. Гусев.

Профессор. Заслуженный деятель науки РФ Т.А. Воронина

**МОСКВА**

**2021**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b> .....	2
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>1. ГЛАВА 1 Обзор литературы</b> .....	20
1.1. Эпилепсия, определение, эпидемиология, этиология .....	20
1.1.1. Определение.....	20
1.1.2. Эпидемиология .....	20
1.1.3. Этиология .....	24
1.2. Классификации эпилепсии Международной Противоэпилептической Лиги 2017 г. ....	25
1.2.1. Международная Противоэпилептическая Лига.....	25
1.2.2. Терминология эпилепсии.....	26
1.2.3. Прежние классификации эпилепсии.....	27
1.2.4. Рабочая классификация типов приступов ILAE 2017 г.....	29
1.2.5. Очередность действий по классификации приступов.....	34
1.2.6. Классификация эпилепсии ILAE 2017.....	35
1.3. Эпилептогенез .....	38
1.3.1. Концепции патогенеза эпилепсии.....	38
1.3.2. Нейрональная активность – локальная эпилептизация нейронов.....	40
1.3.3. Генерация эпилептического очага в мозге.....	42
1.4. Основные принципы лечения эпилепсии.....	44
1.4.1. Алгоритмы выбора противоэпилептических препаратов.....	44
1.4.2. Базисная противоэпилептическая терапия: препараты вальпроевой кислоты.....	46
1.4.3. Противоэпилептические препараты «нового поколения».....	49
1.4.4. Фармакорезистентность.....	56
1.4.5. Рациональный подход к замене препаратов и комбинированной терапии.....	59
1.4.6. Оптимизация и персонализация лечения .....	64
1.4.7. Современные функциональные методы нейровизуализации.....	67
1.5. Фармакология основных современных противосудорожных препаратов .....	68
1.5.1. Экспериментальный поиск новых противосудорожных средств.....	68
1.5.2. Механизмы действия основных современных ПЭП.....	70
1.6. Возможности антиоксидантного действия этилметилгидроксипиридина сукцината .....	76
1.6.1. История создания мексидола.....	76
1.6.2. Механизмы действия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината... ..	76
1.6.3. Комбинации 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината с противоэпилептическими препаратами.....	79
1.7. Нанотехнологии в медицине.....	80
1.7.1. Наносистемы доставки лекарственных веществ.....	80
1.7.2. Механизм транспорта лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер.....	83
1.7.3. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для противоэпилептических препаратов.....	86
Заключение .....	86
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	88
<b>2. ГЛАВА 2. Результаты клинических исследований</b> .....	88
2.1. Материал и методы клинического исследования.....	88
2.1.1. Общее количество обследованных пациентов.....	88

2.1.2.	Общая оценка неврологического статуса.....	89
2.1.3.	План клинического исследования.....	90
2.1.4.	Оценка анамнеза заболевания пациентов с фокальной эпилепсией.....	91
2.1.5.	Инструментальные исследования.....	93
2.1.6.	Методы статистического анализа.....	96
2.2.	Результаты клинического исследования основной группы лиц с эпилепсией в режиме моно-и дуотерапии.....	97
2.2.1.	Распределение пациентов с эпилепсией по полу, возрасту и этиологии..	97
2.2.2.	Распределение пациентов по назначенной терапии.....	99
2.2.3.	Эффективность лечения фокальных эпилепсий базисными противоэпилептическими препаратами в режиме монотерапии.....	103
2.2.4.	Эффективность лечения фокальных эпилепсий базисными противоэпилептическими препаратами в режиме дуотерапии.....	106
2.3.	Фармакорезистентные эпилепсии.....	116
2.3.1.	Комбинации противоэпилептических препаратов у больных с фокальной фармакорезистентной эпилепсией.....	116
2.3.2.	Анализ характера приступов у лиц с фокальной фармакорезистентной эпилепсией в группах с комбинацией леветирацетама и лакосамида с базовыми ПЭП до лечения.....	118
2.3.3.	Электроэнцефалографические и нейровизуализационные исследования пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией.....	125
2.3.4.	Динамика частоты приступов в группах пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией до и после лечения леветирацетамом и лакосамидом в сочетании с базовыми препаратами...	129
2.3.5.	Результаты нейрофизиологических исследований до и после лечения у фармакорезистентных пациентов с фокальной эпилепсией.....	132
2.3.6.	Оценка эффективности лечения пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией в режиме комплексной терапии с леветирацетамом и лакосамидом.....	144
2.3.7.	Удержание на терапии леветирацетамом в комплексе с карбамазепином и препаратами вальпроевой кислоты.....	149
3.	<b>ГЛАВА 3 Результаты экспериментального исследования</b>	
	противоэпилептических препаратов: леветирацетама, вальпроевой кислоты, карбамазепина, ламотриджина, топирамата, лакосамида, бепродона.....	152
3.1.	Материал и методы.....	152
3.1.1.	Используемые препараты и экспериментальные животные.....	153
3.1.2.	Тест максимального электрошока.....	154
3.1.3.	Тест антагонизма с коразолом.....	155
3.1.4.	Кобальт индуцированная модель эпилепсии.....	157
3.1.5.	Модель эпилептического статуса.....	162
3.1.6.	Анализ когерентности.....	164
3.1.7.	Анализ спектральной мощности.....	164
3.1.8.	Морфологический контроль.....	165
3.2.	Результаты экспериментального исследования различных противосудорожных веществ.....	166
3.2.1.	Исследование динамики развития эпилептической активности (ЭпиА) у контрольных крыс с кобальтовой эпилепсией.....	166
3.2.2.	Исследование особенностей механизмов действия вальпроевой кислоты и леветирацетама на экспериментальных моделях очаговой эпилепсии.....	168
3.2.3.	Исследование особенностей механизмов действия лакосамида на	

эпилептическую активность на модели кобальтовой очаговой эпилепсии.	178
3.2.4. Определение ведущих структурных мишеней воздействия базисных противосудорожных препаратов на основных этапах формирования патологической эпилептической системы.....	183
3.3. Исследование наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (нано-мексидола) в качестве средства лечения эпилепсии.....	192
3.3.1. Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA-лецитин) с твином на судороги, вызванные максимальным электрошоком	193
3.3.2. Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA-лецитин) с твином на судороги, вызванные коразолом .....	195
3.3.3. Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA-лецитин) с твином на вторично-генерализованные судороги у крыс с кобальт индуцированным эпилептогенным очагом .....	199
3.3.4. Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA-лецитин) с твином при эпилептическом статусе, вызванном нейротоксином гомоцистеином у крыс с кобальт индуцированной эпилепсией.....	202
3.3.5. Влияние мексидола на наночастицах (PLGA-лецитин) с твином на моторные нарушения в межприступном периоде на модели эпилептического статуса .....	204
3.3.6. Побочные нейротоксические эффекты мексидола на наночастицах (PLGA-лецитин) с твином .....	206
3.4. Изучение влияния бепродона на эпилептиформную активность крыс на модели экспериментальной кобальтовой эпилепсии.....	207
Заключение.....	214
<b>ГЛАВА 4. Обсуждение результатов клинического и экспериментального исследований.....</b>	<b>216</b>
4.1. Обсуждение результатов лечения пациентов с фокальной эпилепсией в режиме моно-и дуотерапии .....	221
4.2. Клинико-нейрофизиологическая и нейровизуализационная характеристика пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией .....	229
4.3. Нейрофизиологические механизмы формирования эпилептической системы на первой и второй стадиях развития патологического процесса и анализ механизмов действия различных ПЭП.....	237
4.4. Таргетные зоны и «мишени» терапевтического действия противосудорожных препаратов: вальпроевой кислоты, карбамазепина, ламотриджина, топирамата . леветирацетама и лакосамида.....	240
4.5. Динамика клинико-нейрофизиологических показателей в группах пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией на фоне комбинированного лечения леветирацетама и лакосамида с базовыми препаратами в зависимости от типа ПЭП и этиологии процесса.....	248
4.6. Эффективность лечения пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией в режиме комплексной терапии с леветирацетамом и лакосамидом. Удержание на комбинированной терапии леветирацетамом в комплексе с карбамазепином и препаратами вальпроевой кислоты.....	250
4.7. Нано-форма 2-метил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (нано-мексидола) для лечения эпилепсии.....	254
4.8. Бепродон – 3-бензиламинометил-пирролидин-2,4-дион – новое экспериментальное противосудорожное средство.....	256
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>260</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>263</b>

Список сокращений и условных обозначений.....	268
Список литературы.....	274

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 России<sup>1</sup> 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. 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. Несмотря на появление новых возможностей в лечении приступов по современным данным, уровень неприверженности пациентов лечению составляет 29-39% (Маслова Н.Н., 2020). Такие же результаты отмечают в настоящее время и в других экономически развитых странах: в США и Австралии 10-43% пациентов не

---

<sup>1</sup> 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>

получают лечения: не назначают врачи или отказываются пациенты (Faught R.E.,2019)

В вопросе совершенствования терапии и оптимизации лечения большое значение приобретает *сравнительная оценка существующих подходов* к оказанию медицинской помощи лицам с эпилепсией с целью разработки конкретных путей действия в практическом звене здравоохранения (ВОЗ, 2019год). И в этом вопросе основную роль, по мнению ВОЗ (2019) <sup>2</sup> 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.

Наиболее тяжким бременем для общественного здравоохранения в России являются фармакорезистентные эпилепсии. 75% расходов 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 эпидемиологии фармакорезистентной эпилепсии в РФ корректные данные получать эпидемиологически не удается. 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, по их мнению, практически не меняется. Это

---

<sup>2</sup> Эпилепсия– важная задача общественного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения .2019.

связано, главным образом, 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 персонализацией 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 требовало более углубленного предварительного изучения наиболее «уязвимых «патогенетических «мишеней» этого заболевания. 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 антиконвульсантов. 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 известных препаратов, но и синтез и скрининг различных веществ на экспериментальных моделях с целью создания новых противосудорожных соединений. В настоящее время создано новое противосудорожное средство Бепродон-: 3-бензиламинометилена-пирролидина-2,4-диона. Он относится к новому классу противосудорожных веществ, которые имеют отличительный механизм действия: высокую степень связывания с рецептором мелатонина-3 (Гончаров И.Г.,2007, Bialer M, 2015). В экспериментальных исследованиях на животных показаны его выраженная противосудорожная активность, и низкая токсичность и безопасность. В опытах *in vitro* на срезах гиппокампа он способен поддерживать противосудорожную активность нейронов мозга и снижает эпилептиформную его активность (Левин С.Г. 2014).

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

Исходя из вышеизложенного, **целью работы** является клиническое, нейрофизиологическое и экспериментальное изучение эффективности, спектра действия и патогенетических мишеней современных противоэпилептических препаратов, их комбинаций и разработка новых технологий, направленных на оптимизацию лечения пациентов с фармакорезистентными формами фокальной эпилепсии.

### **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 фармакорезистентной эпилепсией.
3. С целью разработки новых патогенетических подходов в терапии определить нейрофизиологические механизмы формирования эпилептической системы на различных стадиях патологического процесса с использованием экспериментальной модели очаговой эпилепсии. 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 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 ПЭП на наночастицах (мексидол-PLGA-лецитин) в сравнении с субстанцией мексидол 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 бепродон с оценкой его влияния на пароксизмальную активность и источники ее генерации в эксперименте.

### **Научная новизна**

Впервые разработаны и апробированы новые патогенетические подходы с использованием современных ПЭП для оптимизации терапии больных с фармакорезистентными симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии. Определена целесообразность применения различных комбинаций ПЭП и их удержание при долгосрочной терапии.

Впервые исследованы электрофизиологические механизмы реализации противосудорожного действия противэпилептических препаратов на патогенетические звенья эпилепсии, как «мишени» фармакотерапевтического воздействия. Проведен электрофизиологический анализ механизма действия новых противэпилептических препаратов на первичные и вторичные детерминантные очаги в различных структурах головного мозга на модели кобальтовой эпилепсии.

Впервые установлено, что на первой стадии формирования эпилептической системы леветирацетам подавляет эпилептиформную активность в детерминантном первичном очаге (ипсилатеральной коре), а на второй стадии - в гиппокампе. Установлено ингибирующее действие вальпроевой кислоты на корковые очаги и гипоталамус, что определяет ее способность подавлять вторичную генерализацию очагового процесса и 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 - мексидол -PLGA-лецитин, которое имеет существенные преимущества по сравнению с мексидолом в субстанции по спектру эффектов, в том числе по влиянию на вторично-генерализованные судороги на модели эпилептического статуса.

Впервые доказано, что электрофизиологические механизмы реализации противэпилептического действия нового соединения Бепродона зависят от стадии развития эпилептической системы и направлены на детерминантные очаги, а именно: на первой стадии развития ЭС мишенями действия Бепродона являются корковые, а на второй стадии – подкорковые очаги.

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 симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии на фоне различных комбинаций лечения.

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведен анализ результатов долгосрочного сравнительного проспективного наблюдения 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 позволят 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 персонифицированной терапии фармакорезистентных фокальных симптоматических и криптогенных форм. Это позволит повысить эффективность лечения, улучшить качество жизни больных и их социальную адаптированность.

Изучение особенностей спектров фармакологической противэпилептической активности, механизмов действия и определение таргетных структурных мишеней действия базовых классических и новых противэпилептических 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 фармакорезистентности у трудно курабельных больных.

Исследованы в эксперименте нано-форма препарата Мексидол, и новое соединение Бепродон, что может служить 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 клинико-нейрофизиологическое исследование 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 с кратностью 1 раз в 3-6 месяцев.

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

1. Клиническая оценка эффективности лечения различными ПЭП по:
  - а. суммарному количеству эпилептических приступов до и после 12 месячной комплексной терапии (в пересчете на 28 дней)
  - б. процентному распределению больных по уровню снижения приступов
  - с. 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  $\chi^2$  (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 мышах массой 18-29г.

Методы оценки (Воронина Т.А., 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:

- a. число пароксизмальных разрядов за 1 минуту, длительность пароксизмальных разрядов за 1 минуту по сумме этих показателей.
- b. определялась детерминантная структура ЭпиА.
- c. структура мозга – «мишень», на которую оказывает влияние исследуемое вещество. Параметры регистрировались в следующих структурах: ипсилатеральной левой коре, контралатеральной правой сенсомоторной коре, латеральном гипоталамусе, 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 эпилепсии.

Изучение в эксперименте нейрофизиологических механизмов формирования эпилептической системы и эффектов ПЭП выявляет особенности спектров их противэпилептической 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 труднокурабельных больных и

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 в целом 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 с фармакорезистентной эпилепсией; а также достаточным количеством экспериментальных животных (500 мышей и крыс). Обработка материала проведена адекватными задачам современными статистическими методами исследования.

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 НАБИ (15-19 июня 2019, С.-Петербург).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ 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 МЗ РФ.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 54 научные работы, из них 49 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, (40- в журналах, индексируемых в международных цитатноаналитических базах данных Scopus) 1– иностранном журнале, 1–монография и 1 Патент на изобретение.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 322 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов экспериментального и клинического исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, 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.

## ГЛАВА 1 Обзор литературы

### 1.1 Эпилепсия, определение, эпидемиология, этиология

#### 1.1.1 Определение

Эпилепсии – хронические заболевания головного мозга, характеризующиеся повторными -двумя и более эпилептическими приступами, неспровоцированными какими-либо немедленно определяемыми причинами. Для этой патологии характерны повторяющиеся приступы в виде кратковременных непроизвольных судорог в какой-либо части тела – фокальные (парциальные) судороги или по всему телу – генерализованные судороги, при этом часто могут сопровождаться потерей сознания и утратой контроля над функциями кишечника или мочевого пузыря [4, 91, 101, 107, 109, 133].

Данные приступы являются результатом избыточных электрических разрядов в клетках мозга: такие разряды могут возникать в различных отделах мозга [17, 207, 237, 339]. Приступы могут быть в виде как незначительных провалов в памяти или мышечных спазмов, так и тяжелых, продолжительных судорог. Они могут также различаться по частоте: случаясь от менее одного раза в год и до нескольких раз в день.

#### 1.1.2 Эпидемиология

Заметное внимание неврологов как отечественных, так и зарубежных к проблеме эпилепсии обусловлено такими факторами как достаточно высокая ее распространенность среди населения и потенциально тяжелые осложнения, связанные с развитием заболевания. В настоящее время распространенность эпилепсия по данным отечественных и зарубежных авторов находится в среднем в диапазоне от 0.5 – 1 % [76,77, 90, 92, 384].

Согласно сведениям современной научной литературы последнего десятилетия, первичная заболеваемость эпилепсией в мире составляет 50-70 человек на 100000. населения, распространенность же ее в популяциях – 5-10 человек на 1000 человек (0,5-1%) [76, 91, 92, 308]. Эти показатель не включает в

себя фебрильные судороги, которые встречаются у 5% детей, и однократные приступы [280].

Однако результаты некоторых исследований в странах с низким и средним уровнем дохода позволяют предполагать, что распространенность там значительно выше — от 7 до 14 на 1000 человек [351]. Если число первично выявленных за год случаев заболевания в экономически развитых странах с высоким уровнем доходов для всего населения составляет от 30 до 50 на 100 000 человек, то в странах с низким и средним уровнем доходов этот показатель, так же, как и показатель распространенности, вдвое выше [73].

Это, по-видимому, связано с повышенной частотой инфекционных эндемических болезней (малярия и нейроцистицеркоз и др.); высоким уровнем дорожно-транспортного травматизма, травм при родах, а также различиями в уровне развития общественного здравоохранения и эффективности в реализации программ по профилактике и доступной первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) при эпилепсии.

Считается, что около 5% населения может иметь не менее одного припадка в течение жизни, и лишь у каждого пятого из них заболевание остается на всю жизнь [91,117, 308]. Следовательно, каждому 20-му представителю населения предстоит испытать приступ в течение жизни [218, 262].

Эпилепсия - одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний: встречается в 10 раз чаще рассеянного склероза и в 100 раз чаще болезни двигательных нейронов (бокового амиотрофического склероза) [218, 262, 263,440].

На основании показателя DALY («Disability-adjusted life year»), равного потерянным годам «здоровой жизни», объединяющего годы жизни, утраченные вследствие преждевременной смерти, и годы инвалидности, на эпилепсию приходится 0,6% глобального бремени болезней. Эпилепсия по инвалидности стоит на 4 месте среди 220 наблюдаемых состояний здоровья [359, 389]. Поражая в основном детское, юное и трудоспособное население, эпилепсия оказывает

огромное влияние на демографическую ситуацию, а также социальное и экономическое развитие различных стран [73,196,351, 392].

В то же время эпилептологи считают, что рост частоты этой патологии за последние годы связан не истинным увеличением заболеваемости эпилепсией, а более высокой обращаемостью населения к врачам в связи с ростом его образованности и информированности, а также большей доступностью медицинской помощи. Имеет значение и большая выявляемость патологии, обусловленная совершенствованием методов диагностики этого заболевания [91,13, 107, 308,449].

По мнению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 2017) основные факторы, определяющие актуальность проблемы эпилепсии, это:

1. Эпилепсия – это хроническое неинфекционное заболевание (ХНИЗ), которому подвержены люди всех возрастов
2. Около 50 миллионов человек во всем мире страдают эпилепсией. Оно является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний.
3. Очень велика ее распространенность в странах с низким и средним уровнем доходов; в них проживают 80% больных эпилепсией
4. Трое из четырех лиц в отсталых и развивающихся странах не получают необходимого лечения
5. 70% из 50 миллионов больных эпилепсией не получают адекватного лечения
6. Пациенты, страдающие эпилепсией и их семьи, во многих странах мира подвергаются дискриминации и социальной стигматизации
7. Отсутствует полноценная информация об эпидемиологических характеристиках эпилепсии, что во многих странах мира обуславливает существенные недостатки организации медицинской помощи больным и их родственникам [73,445].

С 1997 года Всемирная Организация Здравоохранения, Международная Лига борьбы против эпилепсии (International League Against Epilepsy – ILAE) и

Международное бюро по эпилепсии (The International Bureau for Epilepsy – IBE)) проводят глобальную кампанию «Из мрака на свет», («Out of the Shadows») с целью повышения информированности и осведомленности населения в отношении эпилепсии, а также актуализации ресурсов государственного и частного секторов по улучшению медико-санитарной помощи и снижению социально-экономических последствий этого расстройства. Достаточное внимание разработанные проекты уделяют вопросам лечения эпилепсии в условиях ограниченных финансовых ресурсов [218, 392, 140]. Планируются и реализуются программы по подготовке медицинских кадров в структурах первичной медико-санитарной помощи для улучшения диагностики и совершенствования инновационных технологий профилактики и лечения. Общественное здравоохранение усиливает поддержку пациентов с эпилепсией и их семей [73, 392].

В экономически развитых странах Европы, имеющих развитую структуру здравоохранения, все же имеются выраженные различия в доступности первичной медико-санитарной помощи, в соотношениях экстренной и плановой помощи, в оснащении поликлиник и стационаров, в качестве специализированной и высокотехнологичной помощи, в кадровой политике, в объеме и уровне научных исследований и общих финансовых затрат на здоровье.

Именно из-за этих различий в качестве оказания медицинской помощи по данной проблеме Комиссия по Европейским Делах (Commission on European Affairs – CEA) Международной Лиги борьбы с эпилепсией считает важным учет единых требований к уровню оказания медицинской помощи, реализуемых в любой европейской стране. Мнение Комиссии по данному вопросу, достигнутое в результате переговоров с Европейской Консультативной Группой (представляющей все Европейские отделения ILAE), одобрено Генеральной Ассамблеей ILAE.

Эти требования представляют собой соответствующий стандарт помощи и предназначены для всех врачей, занимающихся лечением эпилепсии в странах Европы, а также организациям и частным лицам, участвующим в управлении и

финансировании помощи людям с эпилепсией [73,196, 218, 384, 359, 392]. Таким образом, актуальность проблемы определяется значительной распространенностью, социальной значимостью эпилепсии и недостаточной эффективностью ее терапии [78, 90, 91, 107, 109, 286].

### 1.1.3 Этиология

Наиболее распространенным типом эпилепсии, характерным для 6 из 10 человек, страдающих этим расстройством, является эпилепсия, которая не имеет установленных причин – неуточненная (криптогенная) эпилепсия. Считается, что в основном здесь имеют место генетические причины [73]. По мнению В.А.Карлова (2010, 2012) облигатным вкладом в этиологию эпилепсии является генетический фактор, а дополнительные воздействия, вызывающие структурные изменения мозга (при криптогенной и, в особенности, симптоматической эпилепсии), способствуют его реализации [107, 109].

Эпилепсия, причина которой известна, именуется вторичной (приобретенной эпилепсией, при которой можно найти причинно-следственную связь) или структурной (симптоматической) эпилепсией. Причины структурной (или симптоматической) эпилепсии:

- повреждение мозга в предродовой или перинатальный период (гипоксия или родовая травма, низкая масса тела при рождении)
- врожденные отклонения от нормы или состояния при наличии пороков развития головного мозга, которые обусловлены генетическими факторами
- тяжелая травма головы
- инсульт, в результате которого в головной мозг не поступает достаточно кислорода
- инфекция мозга, например менингит, энцефалит, нейроцистицеркоз
- некоторые генетические синдромы (идиопатические)
- опухоль мозга

В соответствии с определением Atlas Epilepsy Care in the world.–WHO (2005) Эпилепсия — это расстройство головного мозга, характеризующееся

стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам. В клинической практике под этим понимают наличие двух неспровоцированных эпилептических приступов с интервалом более 24 ч. Международная лига по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy – ILAE) приняла рекомендации рабочей группы о практическом определении эпилепсии (без двух неспровоцированных приступов) [140,196, 209, 238, 239, 301,392]. Она в 2017 году предложила новые критерии и новую классификацию.

## **1.2 Классификации эпилепсии Международной Противозэпилептической Лиги 2017 года**

### **1.2.1 Международная Противозэпилептическая Лига**

Эпилепсией страдают мужчины и женщины всех возрастов; возникает заболевание на фоне различных этиологических факторов, а клинические проявления и осложнения у пациентов крайне разнообразны и часто коморбидны. Поэтому создание унифицированной классификации, учитывающей весь этот объем информации, изначально представляло трудности. Международная Противозэпилептическая Лига (МПЭЛ) – International League Against Epilepsy (ILAE) – созданная в 1909 году среди сообщества специалистов, занимающихся проблемой эпилепсии, признана самой авторитетной организацией во всем мире. Лига объединяет врачей и ученых различных специальностей, основной задачей которых является оказание помощи населению в информационно-коммуникационной политике, в повышении образования медицинских работников, пациентов, в создании межведомственного сотрудничества государственных органов и общественных организации по всему миру, т.е. снабжении образовательными и исследовательскими ресурсами, которые важны для профилактики, диагностики, лечения и социальной помощи больным эпилепсией. В настоящее время Международная Противозэпилептическая Лига имеет национальные отделения во всем мире, их более чем 100, а количество членов более 100тыс. человек [186]. Структурным подразделением ILAE в России является Российская Противозэпилептическая Лига (РПЭЛ), Russian League Against Epilepsy (RLAE) [5, 11].

Она уделяет пристальное внимание вопросам дефиниций и классификации эпилепсии [261, 262, 376].

### 1.2.2 Терминология эпилепсии

Согласно консенсусу ИЛАЕ и Международного бюро по эпилепсии (International Bureau for Epilepsy, IBE), эпилепсия представляет собой болезнь, включающую различные расстройства и состояния. Принято решение отказаться от термина «расстройство» или «группа расстройств», так как указанные термины подчеркивает различную продолжительность функциональных нарушений, в то время как категория «болезнь» предполагает более пролонгированное и стабильное нарушение функции. Например, такие серьезные состояния, как рак или диабет названы болезнями, а при этом включают множество разнородных расстройств. Определение эпилепсии была в очередной раз дополнено и уточнено ИЛАЕ в 2014-м году [262]. До этого под эпилепсией понимали расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, т.е. наличие двух неспровоцированных эпилептических приступов с интервалом более 24 ч [261]. В декабре 2013-го была принята исполнительным комитетом ИЛАЕ, а в начале 2014-го года опубликована официальная позиция ИЛАЕ в отношении рабочего определения эпилепсии для клинической диагностики.

Согласно данному определению, эпилепсией считают заболевание головного мозга, отвечающее следующим критериям: 1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ( $\geq 60\%$ ) после двух спонтанных приступов в последующие 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома [262].

Определение эпилептического приступа не изменилось, под эпилептическим приступом понимают преходящие клинические проявления патологической избыточной или синхронной нейронной активности головного мозга. При этом приступ, связанный с воздействием какого-либо преходящего фактора на нормальный головной мозг, временно снижающего судорожный порог, не относят к эпилепсии. «Реактивный

приступ» или «острый симптоматический приступ» стали синонимами определения «спровоцированный приступ».

Возникла необходимость также различать причину и провоцирующие факторы: причины могут создавать длительную предпосылку к приступам эпилепсии. Например, опухоль головного мозга может быть причиной повторных судорожных приступов, а рецидивирующие рефлекторные эпилептические приступы в ответ на вспышки света – это спровоцированные эпилептические приступы. Судорожные приступы на фоне повышения температуры, сотрясения мозга или алкогольной абстиненции, в соответствии с позицией ILAE, из-за отсутствия временного или обратимого фактора, снижающего судорожный порог и вызывающего приступ в указанный момент времени, не относятся к эпилепсии. Тем не менее, в ILAE считают, что терминология неспровоцированных и спровоцированных приступов требует дальнейшего уточнения, и исследования по этой проблеме продолжаются. В определение эпилепсии в настоящее время добавлен такой критерий, как риск рецидива. При высоком риске рецидива даже после одного неспровоцированного приступа следует придерживаться тактики ведения больного как больного с эпилепсией [291, 379, 402].

Детальное внимание уделено вопросу, как и когда возможно снятие диагноза «эпилепсия». Были сделаны попытки определить адекватные критерии. Не были приняты термины «извлечение» и «ремиссия», так как они не указывали на отсутствие болезни и недостаточно были понятны для населения. Термин «разрешение» оказался наиболее приемлемым, он свидетельствует о том, что эпилепсии у больного уже нет, но вместе с тем уверенно исключить возникновение приступов в будущем однозначно невозможно. В качестве критериев в таком случае рабочая группа ILAE рекомендовала использование достижения определенного возраста у пациентов с зависящим от возраста эпилептическим синдромом или отсутствие эпилептических приступов у пациентов в течение 10 лет, а у не использовавших противоэпилептические препараты (ПЭП) – не менее 5 лет [262].

### 1.2.3 Прежние классификации эпилепсии

Разработкой классификации ILAE начинала с момента создания своей организации в 1909г. и интенсифицировала со второй половины XX века. Было предложено эпилептологами множество вариаций и версий, но ни одна из них не получила всеобъемлющего признания в международном сообществе [73, 77, 90, 93, 237, 339]. В связи с отсутствием однозначного соответствия между клиническими проявлениями эпилепсии и эпилептическими синдромами, возникла на практике потребность в двух отдельных классификациях: классификации судорожных проявлений и классификации эпилепсии, отражающей «картину» патологии вне судорожных проявлений, с учетом, например, таких факторов, как время дебюта, данные нейровизуализации, этиология, прогноз, коморбидность и т.п.

В 1981 году ILAE представила «Стандартизованную классификацию и терминологию эпилептических приступов», которая получила наибольшее распространение в профессиональном сообществе; в 1985 г. – «Классификацию эпилепсий и эпилептических синдромов» [238], и далее ее новую версию, ратифицированную Генеральной Ассамблеей ILAE в 1989 году [239]. Последняя версия широко используется по всему миру и оказывает большое влияние на клиническое ведение больных эпилепсией и научные исследования по этой проблеме [301, 269].

Следует отметить значительные нововведения в подходах к достижению консенсуса в процессе разработки позиции ILAE в таких важнейших вопросах, как терминология и классификации. С 2013-го года ILAE для подготовки и утверждения документов, отражающих ее позицию по ключевым темам, использует новую коммуникационно-информационную технологию [392]. После утверждения Международной классификации эпилептических приступов в 1981г. в нее постоянно вносились, рассматривались и принимались предложения: так, в 2010-м году «криптогенные» формы эпилепсии было предложено заменить на «вероятно симптоматические», «парциальные» (приступы и формы эпилепсии) — на «фокальные», а слово «судороги» — на «приступы» [209]. Отвергли деление парциальных (фокальных) приступов на простые и сложные (зависящие от нарушений и уровня сознания/восприятия). Поступило предложение по

дифференциации эпилептических приступов на самокупирующиеся (генерализованные и фокальные) и продолжающиеся [256, 263].

Все эти уникальные подходы к составлению предыдущих классификаций принимали во внимание главным образом клинические проявления заболевания и сведения, полученные соответствующими своему времени, инструментальными и другими исследованиями. Так как за последние 30 лет, в новом веке, научные достижения преимущественно в области нейровизуализации и генетики, оказали существенное влияние на понимание природы эпилепсии, возникла настоятельная необходимость в обновлении новейшей Международной классификации.

#### 1.2.4 Рабочая классификация типов приступов ILAE 2017 г.

Рабочая группа по классификации типа приступов (Seizure Type Classification Task Force) была создана ILAE в 2015-м году. Рабочая группа выбрала классификацию 1981 года и ее последующие модификации в качестве основы для разработки обновленной Классификации [262]. Побудительными мотивами для пересмотра классификации эпилептических приступов 1981 г. являлись:

1. Учет дебюта: некоторые приступы (тонические приступы или эпилептические спазмы) могут иметь как очаговый, так и генерализованный дебют
2. Клиническое описание приступов часто не включает характер восприятия, сохранение или изменение сознания (восприятия) и представляет определенные сложности.
3. Термины «психический», «парциальный», «простой парциальный», сложный парциальный» и «дискогнитивный» не имеют четкого представления у пациентов или признания у специалистов.
4. Некоторые типы приступов еще не включены в классификацию

Основной целью при создании новой классификации было сделать ее простой в практическом применении, удобной в качестве коммуникационной платформы для врачей, исследователей и других заинтересованных сторон. В целом структура классификации приступов 1981г была сохранена. Судороги определяются как «временно появляющиеся признаки и/или симптомы избыточной или синхронной активности

нейронов в головном мозге». Фокальные приступы в соответствии с решениями ILAE 2010г. представлены как «..возникающие в сетевых структурах, ограниченных одним полушарием, они могут быть дискретно локализованы или иметь более широкое распространение. Фокальные приступы могут возникать в подкорковых структурах..». Первично-генерализованные приступы определены как «..первоначально возникающие одновременно, с быстрым вовлечением билатерально расположенных сетевых структур..» [262, 263].

Используется термин «фокальный» («очаговый») для более точного определения локализации очага вместо термина «парциальный». Исключен термин «конвульсии» («convulsion»), с неясным типом моторных нарушений, тем более, что он часто является синонимом слову «судороги» («seizures»). В новую классификацию добавлены термины «сознание (восприятие) сохранено/сознание (восприятие) нарушено», «гиперкинетический», «когнитивный», «эмоциональный». Далее приведены определения этих терминов применительно к данной классификации. Термин «сознание сохранено / сознание нарушено» («aware/impaired awareness») отражает способность осознавать (воспринимать) себя и происходящее вокруг во время приступа. Термин «гиперкинетические приступы» отражает ажитированные быстрые движения ногами имитирующие удары или кручение педалей. Вместо термина «психический» предложен термин «когнитивный», и относится к таким когнитивным расстройствам во время приступа, как афазия, апраксия или агнозия, иллюзии или галлюцинации и др. Термин «эмоциональный» обозначает сопутствующие немоторным приступам эмоциональные проявления, такие, как страх или радость.

Рабочая классификация приступов ILAE 2017 года разработана в двух вариантах – в виде базовой и расширенной версии. На рисунке 1 представлена Базовая рабочая классификация приступов ILAE 2017 г. В Базовой классификации не приведены подтипы судорожных приступов. Использовать можно как Базовую, так и Расширенную классификации в зависимости от желаемой степени детализации [15,114, 210, 256, 262-264, 437].

Классификация типов приступов не являет собой иерархическую структуру, т.е. ряд уровней может быть пропущен. С самого начала нужно определить, являются ли

начальные проявления приступа фокальными или генерализованными. Если оценить начало приступа не представляется возможным, такой приступ относится к приступам с неуточненным дебютом [264].

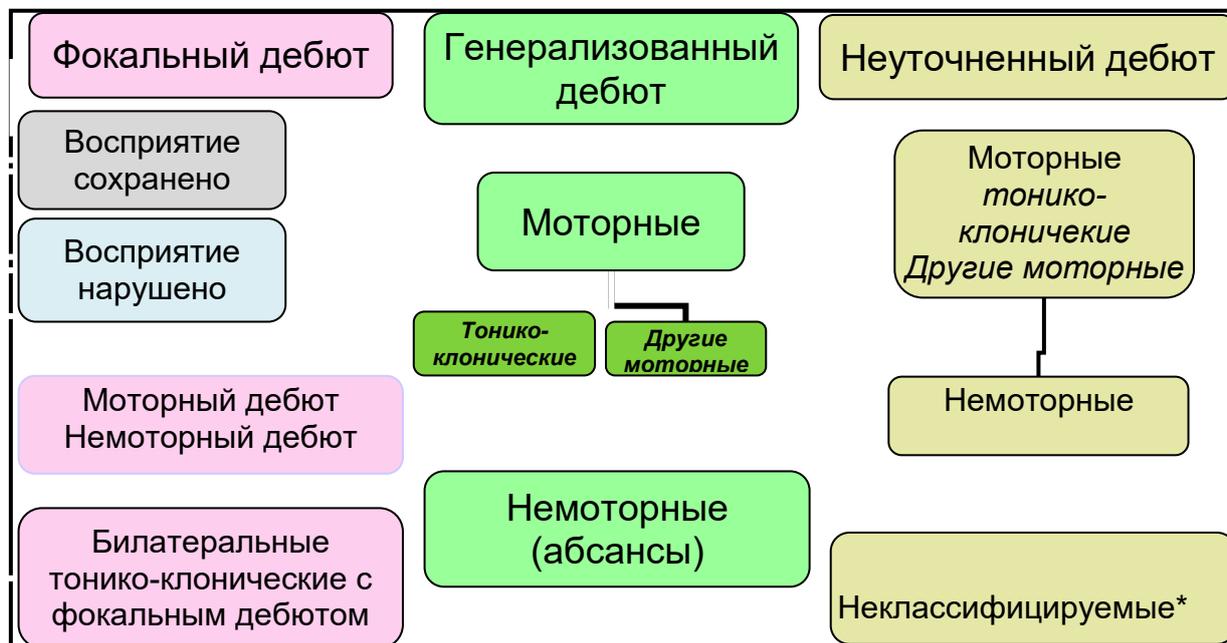


Рисунок 1.1. Базовая рабочая классификация типов приступов Международной Противозэпилептической Лиги 2017 г.

Примечание: \* - вследствие недостатка информации или невозможности отнести к другим категориям

Определение степени сознания при фокальных приступах является необязательным. Сознание (восприятие) во время приступа, считается сохраненным, когда человек осознает (воспринимает) себя в окружающей среде, даже если он неподвижен. Это простые парциальные приступы в предыдущей терминологии. Фокальные приступы с нарушением сознания (восприятия) – это сложные парциальные приступы в прежних интерпретациях. Фокальные приступы могут быть охарактеризованы как приступы с моторным началом или немоторным дебютом.

Классифицировать приступы, необходимо основываясь на первых характерных проявлениях, за исключением фокальных приступов с заторможенностью поведенческих реакций, для которых основным признаком является прекращение двигательной активности. В тех случаях, когда степень нарушения сознания не установлена, допустимо его исключение из диагноза. В этом случае приступы классифицируют на основании наличия /отсутствия движений в начале приступа. Например, атонические

судороги и эпилептические спазмы обычно не имеют специфических расстройств сознания. Абсансы относятся к атипичным, если имеют медленное начало или завершение, или же значительные изменения тонуса на фоне атипичных, медленных генерализованных спайк-волн на ЭЭГ. Приступ будет неидентифицированным, если информации отсутствует или недостаточна.

Новыми типами фокальных приступов в данной классификации являются эпилептические спазмы, тонические, клонические, атонические и миоклонические, фокальные тонико-клонические приступы, которые ранее расценивались как генерализованные. Включено множество и новых типов приступов – фокальные автоматизмы, вегетативные приступы, когнитивные, эмоциональные и гиперкинетические приступы, заторможенность поведенческих реакций [264].

Вторично-генерализованные приступы теперь представлены как билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. В обновленную классификацию введены новые типы генерализованных приступов, такие как абсансы с миоклонией век, миоклонико-атонические и миоклонико-тонико-клонические приступы. Эпилептические спазмы на основании видео-ЭЭГ мониторинга можно отнести как к фокальным, так и к генерализованным или неуточненным приступам.

В зависимости от двигательных нарушений фокальные приступы могут быть атоническими (фокальное снижение тонуса), тоническими (устойчивое фокальное увеличение тонуса), клоническими (фокальное ритмическое сокращение), миоклоническими (сокращения менее регулярны и более краткие) или эпилептическими спазмами (фокальное сгибание или разгибание рук и сгибание туловища). Реже встречаются фокальные приступы с гиперкинетической активностью или с автоматизмами. Автоматизм представляет собой более или менее скоординированную, повторяющуюся бесцельную двигательную активность [263].

Нарушение сознания (восприятия) во время приступа не дает достаточного основания классифицировать приступ как когнитивный, потому что нарушение восприятия может сопутствовать любому фокальному приступу. Фокальные сенсорные приступы проявляются обонятельными, зрительными, слуховыми, вкусовыми, вестибулярными нарушениями.

При генерализованных приступах сознание обычно нарушено, поэтому в их классификации эта характеристика не используется: приступы дифференцируются на «моторные» и «немоторные» (абсансы). Если определение приступа точно указывает на присутствие или отсутствие моторного компонента, например, «генерализованный тонический приступ», термин «моторный» или «немоторный» можно не применять.

Очень важно правильно определить начальную фазу приступа: у тонико-клонических приступов начальной является тоническая фаза, а клоническая фаза обычно проявляется мышечными подергиваниями с регулярно уменьшающейся частотой во время приступа. Нарушение сознания при таком приступе возникает до или одновременно с тонической или клонической фазами [263, 264].

Генерализованные тонические приступы проявляются в виде билатерального напряжения конечностей или их поднятия, часто вместе с напряжением мышц шеи; генерализованные миоклонические приступы могут возникать изолированно, либо в сочетании с тонической или атонической активностью; генерализованные миоклонико-тонико-клонические судороги начинаются с нескольких миоклонических подергиваний с последующей тонико-клонической активностью. Такие приступы часто встречаются у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией. При трудностях дифференцирования миоклонических и клонических подергиваний, если они не слишком длительны, чтобы считаться клоническими, их относят к миоклоническим. Миоклонико-атонический приступ характеризуется кратковременным подергиванием конечностей или туловища, за которым следует снижение мышечного тонуса. Атонические генерализованные приступы чаще сопровождаются падением пациента.

Для дифференциации между типичными и атипичными абсансами могут потребоваться данные ЭЭГ. К миоклоническим абсансам относятся абсансы с ритмичными миоклоническими движениями с частотой 3 раза в сек., продолжительностью 10-60 сек., с поднятием верхних конечностей. К приступам с неуточненным дебютом чаще всего относятся тонико-клонические приступы, характер начала которых остаются неизвестными. Приступы с заторможенностью поведенческих реакций с неизвестным дебютом могут представлять собой фокальные приступы с

заторможенностью поведенческих реакций и нарушением восприятия, или абсансы [263, 392].

По мнению Рабочей группы ILAE (2017г.) каждая классификация приступов связана с некоторой степенью неопределенности, в связи с чем принят принцип 80%-ой уверенности. Приступ относится к соответствующей категории, если степень уверенности, что дебют был фокальным или генерализованным, равен и превышает 80%. Если такой уверенности нет, приступ должен расцениваться как приступ с неуточненным дебютом [263,264].

### 1.2.5 Очередность действий по классификации приступов

Для практических целей разработан экспертами ILAE 2017г. следующий алгоритм действий [15, 210, 263, 264, 309, 392]

1. Начинать необходимо с определения типа приступов
2. Нужно оценить состояние сознания/восприятия. Например, «Фокальные приступы с сохранением сознанием/восприятием» соответствуют «простым парциальным приступам», «фокальные приступы с нарушением сознания/восприятия» – «сложным парциальным приступам» в старой терминологии
3. Учет дебюта: принимается во внимание первый признак или симптом (за исключением заторможенности поведенческих реакций, что характерно для всего приступа)
4. Классифицировать нужно и на основании характеристик двигательной (моторной) активности. Определения моторный или немоторный, могут не использоваться, если является характерной чертой всего приступа и тип приступов однозначно указывает на них
5. Приводятся дополнительные характеристики, которые не влияют на тип приступов. Пример: фокальный вегетативный приступ с гипервентиляцией
6. Термин «билатеральный» предназначается для тонико-клонических приступов, которые распространяются на оба полушария, а «генерализованный» при приступах, которые возникают и развиваются одновременно в обоих полушариях

7. Абсанс классифицируется, как атипичный, если он характеризуется медленным началом или завершением, имеет изменения тонуса или спайк-волны  $<3$  Гц на ЭЭГ
8. К клоническим относятся продолжительные ритмические подергивания, к миоклонии – непродолжительные регулярные подергивания
9. Миоклония век - это насильственные подергивания век во время абсансного приступа.

### 1.2.6 Классификация эпилепсии ILAE 2017

Одновременно с Рабочей классификацией типов приступов ILAE 2017 была представлена и Классификация эпилепсии ILAE 2017г., которая является первой детальной Классификацией эпилепсии после ратифицированной ILAE Классификации 1989г. [239, 301]. Это результат деятельности рабочих групп и комиссий ILAE на протяжении 30 лет, прошедших с момента принятия предыдущей Классификации [15, 210, 256, 263, 264, 392, 301, 437].

Новая классификация эпилепсии является многоступенчатой и предназначена для практического применения в клинике (рисунок 2). Определяются 3 уровня: тип приступов, тип эпилепсии и эпилептический синдром. Такая детализация связана с различной доступностью диагностических ресурсов в различных странах и регионах мира. ILAE (2017) рекомендует устанавливать по возможности диагноз максимально на всех трех уровнях. и дополнять установлением коморбидности и этиологии эпилепсии.

Первым уровнем в структуре Классификации эпилепсии ILAE 2017г. является тип приступа. Проводя дифференциальную диагностику эпилептических приступов с неэпилептическими состояниями, диагностируется эпилептический приступ [15, 210, 264, 437].

Второй уровень Классификации эпилепсии ILAE 2017г. подразумевает определение типа эпилепсии. Предполагается, что диагноз «эпилепсия» у пациента основан на дефиниции эпилепсии ILAE 2014г., приведенной выше [262]. Наряду с широко применяющимися терминами «фокальная эпилепсия» и «генерализованная эпилепсия» в Новую классификацию введены категории «комбинированная

генерализованная и фокальная эпилепсия» и «неуточненная эпилепсия». Некоторые пациенты могут иметь как генерализованные, так и фокальные приступы.

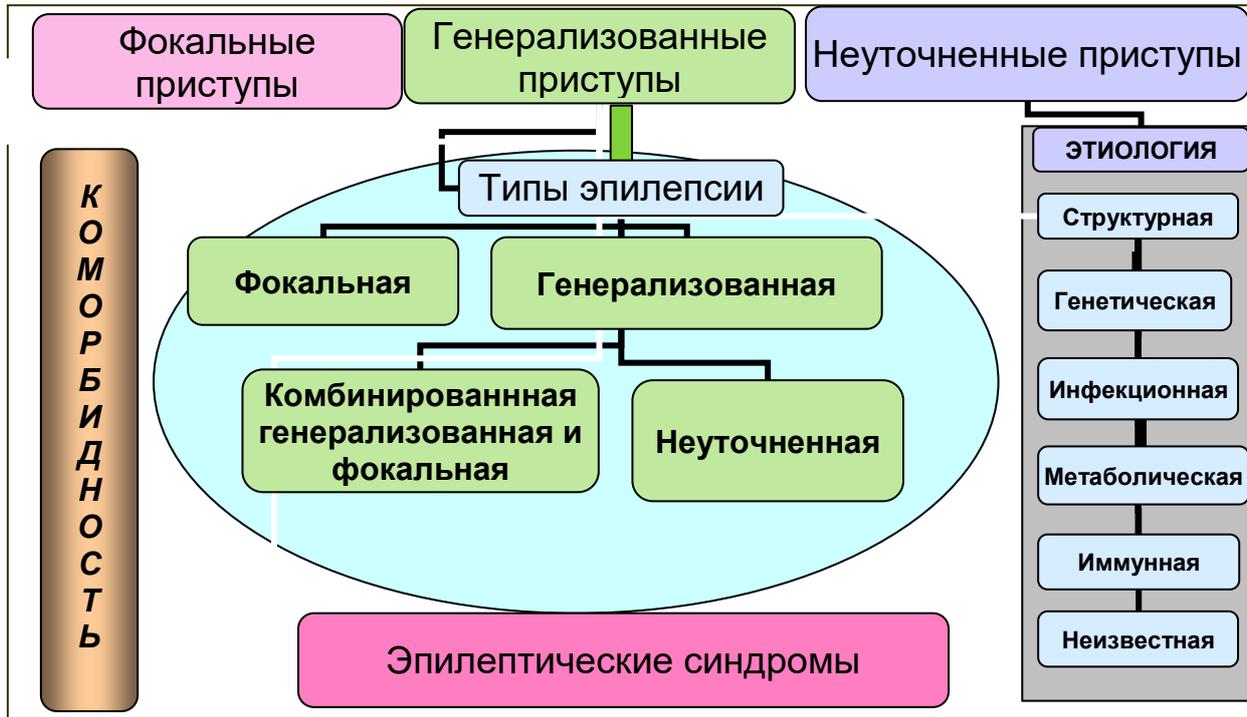


Рисунок 1.2. Структура Классификации эпилепсии ILAE 2017 г.

Примечание: \* - оценивается по началу приступа.

Фокальная эпилепсия – это одно- или мультифокальное расстройство, приступы с вовлечением одного полушария; определяются как фокальные с сохранением или с нарушением сознания/восприятия, фокальные моторные или немоторные приступы, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом. На интериктальной ЭЭГ, как правило, регистрируются фокальные эпилептиформные разряды. Диагноз ставится на основании клинической картины, результатов ЭЭГ исследования.

Типы приступов при генерализованной эпилепсии – это абсансы, миоклонические, атонические, тонические и тонико-клонические приступы и т.п. Диагноз генерализованной эпилепсии также ставится на основании клинической картины и данных ЭЭГ, где имеются типичные разряды, генерализованная пик-волновая активность, регистрирующиеся в межприступном периоде. Пациентам с генерализованными тонико-клоническими приступами и нормальной ЭЭГ для

постановки диагноза генерализованной эпилепсии следует иметь дополнительные данные, такие как наличие миоклонии или соответствующий семейный анамнез.

Тип эпилепсии также может быть конечным уровнем детализации диагноза, когда врач не может определить эпилептический синдром. Термин «неуточненная эпилепсия» используется в тех случаях, когда врач не может определить, является ли тип эпилепсии фокальным или генерализованным из-за недостаточности диагностической информации. Часто, но не всегда, при определении «неуточненный тип приступа» ставится диагноз «неуточненная эпилепсия».

Третий уровень - это диагностика синдрома эпилепсии. Это особенно важно для уточнения этиологии, лечения и прогноза. ILAE никогда не ставила целью разработать формальную классификацию синдромов эпилепсии [25, 32, 48]. Синдром классифицируется на основании учета ряда признаков: типа приступов, триггеров приступов, время возникновения их в течение суток, данных ЭЭГ исследования и сведений, полученных при нейровизуализации и др.

Этиология. Выделяется структурная, генетическая, инфекционная, метаболическая и иммунная этиология, а также неизвестная этиология, но может быть и их сочетание. Знание причины заболевания имеет значение для тактики лечения: например при структурной этиологии это чаще хирургическое вмешательство, а генетической – это генетическое консультирование и выбор инновационных технологий таргетной медикаментозной терапии, при метаболической – подбор метаболической терапии [15, 91, 107, 264, 308, 392].

Коморбидные состояния. Знание коморбидных состояний важно для выбора и планирования адекватной тактики лечения. Тип сопутствующей патологии и тяжесть этих состояний варьирует в широком диапазоне, от малозаметных трудностей в обучении до выраженных расстройств психики.

Изменения в терминологии и определениях. Экспертами ILAE вводится уточнение в термин «эпилептическая энцефалопатия» [262, 263, 392]. Проведена также замена термина «доброкачественный» на термины «самокупирующийся», т.е. самостоятельным «разрешением» эпилептического синдрома и «фармакорективный», т.е. дающий в ответ на фармакотерапию положительную реакцию

Так как пока нет формальной классификации эпилептических синдромов, термин «доброкачественный» в названиях синдромов может быть заменен и другими специфичными терминами. Не рекомендованы термины «злокачественный» и «катастрофический», вызывающие отрицательную психологическую реакцию [392].

### **1.3 Эпилептогенез**

#### **1.3.1. Концепции патогенеза эпилепсии**

Вопросу эпилептогенеза в современной отечественной и зарубежной научной литературе придается огромное значение [49, 83-85, 104,106, 110,117, 381, 399]. Это обусловлено тем, что детальное изучение этиопатогенеза заболевания является необходимым и основным условием для более полной реализации потенциала применяемых противоэпилептических средств

Несмотря на четкое определение эпилепсии, как болезни, иногда появляются трудности в определении «очерченных» границ заболевания и перехода такого состояния как «предболезнь» в само заболевание. Например, на практике встречается ряд состояний: спонтанная пароксизмальная активность на ЭЭГ без клинического проявления, фебрильные судороги у детей, единичный судорожный приступ и др., которые можно рассматривать только, как «предболезнь».

Именно эти вопросы и определяют широко обсуждаемую в литературе проблему «пароксизмального мозга». Проблема «пароксизмального состояния мозга» была поставлена на рассмотрение и обсуждение А. М. Вейном [49] и В.А. Карловым [104, 106] в 1991 году на пленуме Всесоюзного общества неврологов в г. Киеве. На основании многолетней работы, анализируя обширный (3000 пациентов) клинический материал, Громов С.А. и сотрудники (2008, 2012) дали определение понятия «пароксизмального мозга» [83,85]. Это состояние мозга, характеризующееся формированием эпилептического очага, гиперсинхронными нейронными разрядами на электроэнцефалограммах, единичными или множественными приступами, дезорганизацией деятельности мозга и развитием когнитивных расстройств и личностных особенностей [84].

Ими выделены 3 периода эпилептизации мозга: 1. период неустойчивой декомпенсации – доклинический эпилептогенез, 2. период устойчивой декомпенсации – период развития клинической картины заболевания с приступами, эпилептическими паттернами на ЭЭГ, личностными изменениями, 3. период компенсации с полным или частичным контролем над приступами. Ими выделены также в процессе достижения ремиссии эпилептических приступов (припадков) этапы регресса заболевания [83-85].

Прогресс в понимании процессов эпилептогенеза тесно связан с внедрением в экспериментальную и клиническую практику все более современных и совершенных технологий исследования. Так, первоначальная «электрическая» концепция функционирования мозга с развитием биохимической науки сменилась концепцией «трансмиссии химических разрядов» [381]; а с развитием теорий «синапсов и нервной сети» – «концепцией структурно-функциональной организации», согласно которой в процессе эпилептизации важное значение имеют и синапсы в эпилептогенном очаге, и нервная сеть, представленная как комплекс кортикальных и субкортикальных структур [399].

В дальнейшем Карловым В.А. на основании исследований с 1960 года на экспериментальных и клинических моделях эпилептического статуса была выдвинута «концепция эпилептических систем»: патогенетической – эпилептической и защитной –противоэпилептической [110]. Согласно ей для возникновения эпилептического приступа необходимо как формирование эпилептической системы с эпилептической активностью субкортикальных структур, так и подавление системы противоэпилептической защиты. При этом префронтальная медиобазальная кора полушарий является основным элементом этой защиты.

Был обнаружен ряд других защитных противоэпилептических механизмов: гуморальный в виде гиперкапнии в тонической фазе приступа; нейрофизиологический, как смена островолнового ритма тонической фазы генерализованных тонико-клонических приступов в спайк-волновой ритм фазы клонической; система эндокринной адаптации (глюкокортикоидной и

адреналовой). Считается, что формирование различных эпилептических систем при одной и той же локализации очага может быть дифференцированным, различным [110]. Сходные концепции были выдвинуты и зарубежными эпилептологами: например, концепция «системных эпилепсий» и другие [93,197,330, 393, 431],

### 1.3.2 Нейрональная активность – локальная эпилептизация нейронов

Нарушение функции нейронов, которое связано с патологией нейрональных мембран и дисбалансом между возбуждающими и тормозящими системами головного мозга, играет основную роль в эпилептизации мозга.

Потенциал покоя каждого нейрона находится в диапазоне от  $-50$  до  $-80$  мВ, что отражает разницу вольтажа между наружной и внутренней поверхностью мембран клетки, обусловленной накоплением положительно и отрицательно заряженных частиц, разделенных клеточной мембраной. Пронизанная ионными каналами, мембрана осуществляет транспорт ионов во внутрь и вне клетки. Изменения проницаемости мембраны с проникновением  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$  в клетку, приводят к ее деполяризации, а нарушения в мембране, способствующие  $\text{K}^+$  покидать клетку или ионам  $\text{Cl}^-$  проникать в нее, приводят к гиперполяризации. Критическим является уровень поляризации мембраны в  $-20$  мВ, после его превышения нейрон генерирует потенциал действия – спайк.

Эпилептический нейрон характеризуется нестабильностью мембраны и выраженной готовностью к ее деполяризации. Возникающая спонтанно или под влиянием афферентных стимулов деполяризация мембраны с нарастанием способности к генерации потенциалов действия называется пароксизмальным деполяризационным сдвигом, что является основой эпилептогенеза на уровне отдельно взятого нейрона.

Деполяризация мембран вовлеченных нейронов создает потенциал действия в виде интериктального спайкового разряда. Деполяризацию сменяет гиперполяризация с одновременным подавлением активности в окружающих локус нейронах. Чуть позже происходит торможение в самом локусе. Когда эпилептический разряд перерастает в эпилептический припадок,

постдеполяризационное торможение переходит в деполяризационный потенциал [93]. Окружающие нейроны, имеющие синаптическую связь с нейронами эпилептогенного пула, вовлекаются в процесс и тоже активизируются. Имеющий фокальный характер приступ может генерализоваться различными путями: локальными кортикальными цепями, длинными ассоциативными путями белого вещества (corpus callosum), а также субкортикальными разветвленными таламо-кортикальных путей [110, 235, 260, 270, 353].

На ЭЭГ проявляются характерные для эпилептизации мозга признаки: ритмические, повторяющиеся гиперсинхронные разряды нейронов, вовлеченных в процесс. Активация нейронов на кратчайший срок (50-100мс) в синхронном ненормальном ритме отражается на электроэнцефалограммах как спайковый разряд – большая, широкая с заостренной вершиной волна. При длительности данного разряда в несколько секунд можно говорить о развитии фокального (парциального) эпилептического приступа (припадка), а при распространении по всему мозгу – о билатеральном (генерализованном) приступе. На ЭЭГ регистрируются соответствующие локализации фокуса эпилептической активности и ее распространению отличительные признаки: во время приступа можно увидеть как высоковольтные острые волны и комплексы «пик-волна», так и низковольтную активность в обоих полушариях [93, 110].

На возникновение эпилептического разряда влияют сложнейшие биохимические процессы, протекающие на мембранах нейронов. Это изменяет метаболизм трансмиттеров и влияет на чувствительность и возбудимость нейронов. Возникшие нарушения могут быть связаны не только с нарушениями нейрхимических процессов на мембранном уровне, но и с патологией синаптических взаимодействий. Активация соответствующих синапсов с помощью возбуждающих нейромедиаторов (глутамат, аспартат) приводит к возникновению возбуждающего постсинаптического потенциала и деполяризации мембраны. А активация с помощью гамма-аминомасляной кислоты, основного тормозного нейромедиатора синапса, ведет к возникновению тормозного постсинаптического потенциала и гиперполяризации мембраны.

Если возбуждающие воздействия, поступающие на нейрон с короткими интервалами или одновременно, суммируются, деполяризация оказывается пропорционально выше и продолжительнее, что определяет высокую частоту и продолжительность генерации этими нейронами потенциалов действия, которые распространяются к другим нейронам и усиливают в них возбуждение [235, 260, 270].

Важную роль играют нейропептиды, нейромодуляторы, которые изменяют чувствительность синаптических рецепторов к нейротрансмиттерам, регулируют готовность выбрасывать нейротрансмиттер пресинаптической бляшкой и активность в синапсе обратного захвата нейромедиатора.

Область наиболее выраженной межприступной спячной активности на ЭЭГ называется «эпилептическим фокусом» в отличие от структурного определения очага поражения мозгового субстрата, как «эпилептогенное поражение» и теоретического понятия «эпилептогенный очаг», как зоны генерирующей эпилептическую активность, но не во всех случаях совпадающую с органическим поражением. Для формирования эпилептического очага, как показывает математическая модель, необходимо 103-105 эпилептических нейронов [169]. В эпилептическом фокусе не только накапливаются нейротрансмиттеры и нейропептиды, но и изменяется мозговой кровоток, увеличивается расщепление глюкозы, сдвигается кислотно-щелочной баланс. Эти биохимические процессы могут быть как следствием, так и причиной возникновения приступа [293, 379, 412].

### 1.3.3 Генерация эпилептического очага в мозге

Дальнейшим этапом в прогрессировании эпилептогенеза является формирование эпилептической системы, т.е. вовлечение определенных путей и образований мозга в эпилептический разряд. Пока эта активность ограничена, она не дает приступообразных клинических проявлений. На стадии образования эпилептической системы в процесс вовлекаются другие структуры, как результат формирования между подкорково-стволовые структурами и

корковым эпилептическим очагом устойчивых межнейронных связей. Чрезмерные очаговые нейронные разряды из эпилептического очага распространяются и вызывают эпилептические приступы [236, 366, 343].

Нарушение функционирования противоэпилептической системы также играет существенную роль в образовании патологических устойчивых межнейронных связей. Способностью тормозить распространение избыточных нейронных разрядов обладают мозжечок, хвостатое ядро, латеральное ядро гипоталамуса, каудальное ретикулярное ядро моста, неспецифические ядра ретикулярной формации ствола. С образованием в мозге больного эпилепсией большого количества устойчивых патологических межнейронных связей идет эпилептизация мозга [258, 282].

Экспериментальные исследования показывают, что основной патологический механизм генерализованных форм эпилепсий, при которых возникает внезапная и синхронная эпилептическая активность всех корковых нейронов, связан с таламо-корковыми нейрональными сетями. Согласно «корково-таламической концепции» разряд, который возникает в любом участке вовлеченной сети, быстро распространяется на интраламинарные ядра таламуса, а затем через таламо-корковый путь синхронно и билатерально вовлекает оба полушария. При этом выявляется аномально высокая возбудимость таламо-корковой системы, которая, вероятно, генетически детерминирована и обусловлена нестабильностью мембран нейронов.

Экспериментально доказано, что частые ритмичные подпороговые стимулы при определенной силе и частоте могут создать эпилептический нейрональный пул, который «работает» без внешней стимуляции, самостоятельно - развивается генерализованный тонико-клонический приступ (припадок). Однако, со временем, при продолжающейся систематической стимуляции снижается «порог» для эпилептического ответа и меньший стимул уже может его вызвать, и даже начинают вовлекаться все новые и новые «здоровые», невовлеченные ранее клетки (kindling - феномен). Продвижение нейронной возбудительной активности

к клиническому приступу по законам экспериментальной kindling-эпилепсии напрямую касается и пластичности коры [198, 199, 344].

На основании многочисленных клинико-нейрофизиологических, морфологических, биохимических и других исследований эпилептология достигла значительных научных и практических успехов. Стало возможным более четкое представление о стратегии и тактике лечения этого заболевания. Но пока остаются не до конца изученными многие вопросы, связанные с более патогенетически обоснованной и персонализированной в эпоху стандартов, медициной. Имеются проблемы в выборе тактики лечения с использованием новых технологий, а также трудности в прогнозировании эффективности и безопасности терапии конкретного пациента.

Важное значение в решении этих проблем имеет детальное изучение процессов формирования эпилептической и антиэпилептической систем, изучение эпилептизации нейронов, механизмов возникновения приступов. Исследования на экспериментальных моделях животных дает нам возможность моделировать картину развития патологической эпилептической системы, воспроизводить на экспериментальных животных различные типы и формы эпилептических приступов и изучить основные «мишени» и зоны воздействий как базисных, так и вновь разработанных ПЭП [4].

## **1.4 Основные принципы лечения эпилепсии**

### **1.4.1 Алгоритмы выбора противоэпилептических препаратов**

Стремление к успешному результату в лечении эпилепсии требует выполнения ряда правил, несоблюдение которых может привести не только к безрезультативности лечения, но и к утяжелению, учащению состояния и присоединению новых типов приступов и межприступных нарушений функций мозга в виде неврологической, нейропсихологической и психической симптоматики.

Подбор ПЭП осуществляется индивидуально, принимая во внимание указание Международной Противоэпилептической Лиги о том, что

терапевтическая доза препарата – это тот интервал концентрации лекарственного вещества, при котором наблюдается наиболее выраженный клинический эффект у данного больного, и в силу этого он единственно возможный и персональный. В связи с этим, в настоящее время достигнуто согласие на национальном Совете экспертов в следующих вопросах [154]:

- Эффективность лечения эпилепсии во многом зависит от своевременного и оптимального подбора первого назначаемого препарата

- Необходим учет национальных и международных рекомендаций, обзоров и мета-анализов, подтверждающих эффективность ПЭП с позиции доказательной медицины

- Нужно принимать во внимание при назначении препаратов соотношение польза/риск, т.е учитывать их безопасность и переносимость больными

- Необходим учет приверженности пациентов лечению, для этого следует назначать пролонгированные формы лекарств с меньшей кратностью приема

- Важен темп титрования дозы и достижение в связи с этим эффекта первого препарата

- Большое значение имеет в терапии возраст, пол и диагноз сопутствующей патологии. Например, блокаторы натриевых/кальциевых каналов повышают риск внезапной сердечной смерти, поэтому пожилым больным лучше назначать неметаболизирующие препараты

- При сопутствующих аффективных расстройствах и депрессии приоритетны в назначении препараты с нормотимическим эффектом (вальпроаты, ламотриджин и др.)

- При вероятном сочетании фокальных (парциальных) форм эпилепсии с генерализованными, а также при неклассифицируемых приступах предпочтительны препараты с широким спектром действия с наименьшим риском аггравации, например препараты вальпроевой кислоты.

В соответствии с этим, главным фактором успеха, по мнению Мухина К.Ю. (2011), является старт лечения на фоне полной уверенности врача об эпилептическом характере приступа, с учетом семейного анамнеза, результатов

клинического обследования, характера течения процесса, данных нейровизуализации [130]. При этом, как считает Петрухин А.С. (2011), лечение нужно проводить в основном одним ПЭП, начиная с малой дозы и постепенно повышая до достижения терапевтической эффективности или возникновения побочных эффектов [145].

#### 1.4.2 Базисная противоэпилептическая терапия: препараты вальпроевой кислоты

В лечении разных форм эпилепсий (генерализованных/фокальных, криптогенных/симптоматических) как у детей, так и у взрослых одним из наиболее часто используемых противоэпилептических средств является вальпроат, вошедший в клиническую практику более 40 лет тому назад. Препараты вальпроевой кислоты, которые считаются базисными противоэпилептическими препаратами широкого спектра действия, являются «Золотым стандартом» в лечении эпилепсии. Их частое использование объясняется широким спектром эффективности и хорошей переносимостью [36, 107, 304, 326, 346].

Во-первых, вальпроат натрия является препаратом первой очереди выбора в лечении генерализованных эпилепсий, что подтверждается на практике - его назначают чаще, чем остальные ПЭП [6, 11, 100, 278, 287]. Согласно результатам проекта SANAD Standart And New Antiepileptic Drugs, (2007) у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией или неклассифицируемыми приступами назначение вальпроата является первоочередным и наиболее оптимальным выбором, ламотриджин, например, уступает ему по эффективности, топирамат - по переносимости [346].

Во-вторых, в ряде рандомизированных исследований выявлено, что вальпроат натрия эффективен также и при фокальной (парциальной) эпилепсии [212,244]. Исследование сравнительной эффективности и переносимости различных ПЭП в лечении фокальной (парциальной) эпилепсии, показало при

сходной эффективности вальпроата и карбамазепина несколько лучшую переносимость вальпроата [292].

Особенно успешными оказались препараты пролонгированного действия. Белоусовой Е.Д. и Ермаковым А.Ю. в 2009 году были получены данные о краткосрочной безопасности и эффективности вальпроата пролонгированного действия при монотерапии первого ряда и дополнительной терапии у детей и взрослых с эпилепсией [35]. В исследование было включено 1010 пациентов разного возраста (от 1 мес. до 72 лет) с самыми разными эпилептическими синдромами, как фокальными, так и генерализованными. Депакин Хроносферу использовали при неэффективности предыдущей терапии ПЭП, плохой ее переносимости и/или в связи с удобством применения. Краткосрочная эффективность лечения была достигнута более чем у 90% больных (эпилептические приступы прекратились и стали более редкими). Полного прекращения приступов прогнозируемо чаще удалось достичь и при идиопатической (неуточненной) фокальной (67,5%), и при идиопатической (неуточненной) генерализованной эпилепсии (60,23%). Авторы отмечают низкий риск аггравации течения эпилепсии при приеме Депакина Хроносферы – всего у 7 (0,69%) из 1010 пациентов [35].

Кроме того, на основании обобщения клинического опыта 88 врачей из 25 регионов РФ Белоусова Е.Д., Авакян Г.Н. (2012) установили, что российские врачи придерживаются рекомендованных средних терапевтических доз препарата. Депакин Хроносфера, который назначался пациентам в различных суточных дозах - от 5,75 до 38,46 мг на 1 кг веса пациента (в среднем  $18,58 \pm 5,53$  мг/кг), показал высокую эффективность при разных формах эпилепсии: парциальных (фокальных) и генерализованных [37]. Данное заключение согласуется и с мнением Криковой К.В., Бурд С.Г. (2011), которые считают наиболее эффективными в лечении фокальных и вторично-генерализованных приступов именно вальпроаты [116].

Соломатин Ю.В., Варашкевич О.Ю. (2009), оценивая клинический опыт окружных специалистов г. Москвы по применению натриевой соли вальпроевой

кислоты пролонгированного действия в виде вальпарина XR, пришли к выводу, что вальпроат натрия имеет хорошую переносимость у больных с различными формами эпилепсий. Начальная доза составляла 600мг/день, затем постепенно увеличивали по 200мг раз в 3 дня до достижения оптимального эффекта. За 3 месяца удалось добиться контроля над приступами как простыми парциальными (фокальными без нарушения восприятия) и сложными парциальными (фокальными с нарушением восприятия), так и вторично-генерализованными, в целом: полного – у 20%, 75% – у 24% и < 50% – у 54%. После 3 месяцев отмечался высокий уровень удержания на препарате [168]. И только краткосрочность исследования не позволила расценить этот эффект как ремиссию, при которой приступы у пациента по мнению большинства эпилептологов должны отсутствовать в течение 1 года и более.

Анализ Бурдом С.Г., Лебедевой А.В., Чукановой А.С., Бойко А.Н. и др. результативности применения пролонгированной Депакин Хроносферы в амбулаторной сети г. Москвы у 48 пациентов с фокальными формами (криптогенными и симптоматическими) эпилепсии показал высокую его эффективность в режиме монотерапии, при очень важном и доступном определении концентрации ВПК в крови в процессе замены предшествующих препаратов. Согласно протоколу при 3 визитах (на 0, 4, 8 неделе) замена шла пошагово – 500мг в неделю. Средняя суточная доза для лиц с предшествующей терапией вальпроатами составила 1560мг/сут, а для группы, принимавших карбамазепин – 1384мг/сут. В группе ВПК после замены предшествующего препарата процент пациентов, достигших полного контроля над приступами увеличился на 20,5%, а в группе КБЗ — на 36,4%. Более того, у всех пациентов после перехода на терапию Депакин Хроносфера отмечалось уменьшение тревожно-депрессивной симптоматики по шкале HADS и повысилась «общая оценка качества жизни» ( $P=0,0001$ ) по оценкам шкалы QQLIE-10. Заметно повысилась оценка эмоционального состояния и когнитивных функций. Смена на пролонгированную форму вальпроата (Депакин Хроносферу) снизила вероятность возникновения нежелательных явлений: повышения массы тела,

нарушений когнитивных функции, побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечными явлениями, выпадением волос и др. [42]. Это согласуется с мнением и зарубежных эпилептологов [214, 372].

П.Н. Власовым в 2016 году проанализировано значение вальпроатов в лечении эпилепсии взрослых с коморбидными соматическими и репродуктивными расстройствами. ВПК является препаратом первого выбора при патологии сердца, легких, при почечной недостаточности, пересадке почек, опухолях головного мозга, различных нарушениях психики. Более того, в 2010 году на кафедре нервных болезней лечебного факультета Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова были завершены 2 исследования, которые не выявили особой, выявленной ранее, роли ВПК в развитии дисфункции яичников или развитии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [53]. Эти данные подтвердило и другое двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное исследования в Израиле. Прием препарата на протяжении более 3 лет не выявил по сравнению с другими ПЭП большей частоты развития дисгормональных расстройств и СПКЯ у девочек 3-16 лет [283].

Холин А.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. (2010) считают, что вальпроаты в инъекционной форме (20мг/кг конвулекса) являются обоснованной альтернативой бензодизепинам при судорожном эпилептическом синдроме, у пациентов в коме и при бессудорожных формах ЭС, а также в случае угнетения дыхательного и сосудодвигательного центров в мозге [176].

#### 1.4.3 Противозэпилептические препараты «нового поколения»

Леветирацетам (ЛЕВ). Препарат применяется в качестве монотерапии, как препарат первого выбора при фокальных (парциальных) припадках со вторичной генерализацией или без нее у взрослых с 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией. Назначают с 500мг (250мг х 2раза), через 2 недели доза можно поднять до начальной терапевтической – 1000мг (500мгх2). Максимальная суточная доза равна 3000мг (в 2 приема)

В составе дополнительной терапии назначается при:

- фокальных (парциальных) припадках со вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей с эпилепсией с блет
- миоклонических судорогах у взрослых и подростков старше 12 лет с ювенальной миоклонической эпилепсией
- первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадках (приступах) у взрослых и подростков старше 12 лет с идиопатической (неуточненной) генерализованной эпилепсией. Можно начинать с 1000 мг (2 приема) и доводить до 3 000 мг. Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки проводят каждые 2-4 недели. ЛЕВ входит в перечень жизненно необходимых важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, дженериков не имеет. Это таблетки Кеппра / р-р для приема внутрь, концентрат для приготовления р-ра для инфузии [103]

Леветирацетам, как и все «новые» ПЭП, был испытан как дополнительный препарат в лечении резистентных фокальных симптоматических (структурных) эпилепсий и показал высокую эффективность и хорошую переносимость [250, 374]. Он особенно эффективен (уровень доказательности А) при стартовой монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых [279]. В дальнейшем были получены хорошие результаты и при назначении в режиме моно- и политерапии у больных с идиопатической (неуточненной) и генерализованной формами эпилепсии [314, 325],

Как уже упоминалось выше, на протяжении многих лет препаратами первой очереди выбора при идиопатических (неуточненной этиологии) генерализованных эпилепсиях считаются вальпроаты. Однако при избыточной массе тела из-за повышения уровня инсулина и негативного влияния на репродуктивные функции (поликистоз яичника), а также в ряде случаев проявления ее нейротоксичности с тремором [346], иногда возникает необходимость другого выбора. В таких случаях ЛЕВ, как и ВПК, можно признать препаратом первой очереди выбора при многих формах генерализованной идиопатической (неуточненной) эпилепсии [366]

Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В., Белова Ю.А., Лаврентьева Н.С (2009) на базе кабинета по оказанию специализированной медицинской помощи больным эпилепсией обследовали 138 пациентов в возрасте от 16 до 65 лет [9]. 128 пациентов имели симптоматическую парциальную (фокальную, структурную – классификация. 2017г) эпилепсию, а 10 пациентов – идиопатическую генерализованную (неуточненной этиологии) эпилепсию. Всем пациентам назначили леветирацетам (кепру): в режиме монотерапии – 30 больным и политерапии – 108 больным. Стартовая доза составляла 500мг, лечебная – от 1000 до 4000мг. Изучался анамнез, проводились клинический и неврологический осмотр, рутинная ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга; оценивались эффективность, переносимость препарата, качество жизни пациентов по версии 1 опросника QUOLIE-31 [158]. Наблюдения проводили от 1 года до 4 лет (в среднем 2,5 года).

В режиме монотерапии у 63,6% была достигнута ремиссия, а у 26,7% – значительное (>50%) улучшение контроля приступов (в сумме 90%). Этот факт еще раз подчеркивает важность выбора стартовой монотерапии [322]. В группе лиц с политерапией, имеющих фармакорезистентность, ремиссия была достигнута в 15,7% случаев, а урежение приступов >50% – в 38%, в сумме более чем в половине случаев [158]. При оценке качества жизни выявлено положительное когнитивное воздействие: средний общий балл оценки по опроснику составил  $56,9 \pm 2$  балла (у вальпроатов ниже  $-50,23 \pm 1$  балла). Это согласовывалось с подавлением интеректальной эпилептиформной активности, достоверным снижением частоты фокальных и/или диффузных разрядов комплексов пик-волна или острая волна–медленная волна [158].

При анализе эффективности ЛЕВ в отношении различных типов приступов она оказывалась наибольшей при первичных и вторичных генерализованных приступах и ниже при фокальных, особенно при простых парциальных (фокальных с сохраненным сознанием/восприятием). Имело значение и форма эпилепсии: наихудшим оказался результат при установленных резистентных формах лобной и височной эпилепсии (склероз гиппокампа, синдром Рамуссена и

др.) [158]. А у 2 из 3 пациентов были получены положительные результаты применения при эпилептическом статусе, при добавлении 500мг ЛЕВ к текущей терапии. Таким образом, выявлены высокая эффективность и хорошая переносимость ЛЕВ, быстрое достижение после начала терапии лечебного эффекта. Соответственно, была выше приверженность больных лечению и % удержания на препарате: 93,5% – при достижении ремиссии, 75% – при контроле 50% и более и 34% – у больных с низкой эффективностью лечения [158].

На кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н. И. Пирогова и в психоневрологическом отделении Российской детской клинической больницы А.А. Холин и другие в 2017году опубликовали результаты 7 летнего изучения эффективности и безопасности применения левотирацетама у детей с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES). Левотирацетам у 23 из 34 детей (67,6%) в комбинированной терапии проявил себя, как высокоэффективный ПЭП. Наиболее эффективными оказались комбинации левотирацетама с вальпроатами и левотирацетама с этосуксимидом [177,178].

По мнению комитета Американского общества эпилептологов [280] во второй фазе терапии эписостояния на 20-40 минуте, когда реакция на начальную терапию становится очевидной, рациональные варианты могут включать как вальпроевую кислоту (40мг/кг, макс.–3000мг), уровень доказательности В; так и левотирацетам (60мг/кг, макс. – 4500мг), уровень доказательности U.

Лакосамид (ЛСМ). Это функционализированная аминокислота, применяемая для терапии эпилепсии, (R)-2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропионамид. Зарегистрирован в 2009г, как препарат Вимпат - эффективный препарат при первой комбинированной терапии фокальной эпилепсии. Применяется в качестве дополнительно терапии фокальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией у пациентов 16лет и старше. Форма выпуска таблетки/раствор для инфузии. Стартовая доза 50мг 2 раза в день, через неделю - 100мг 2раза в день. Поддерживающую дозу можно поднять до 150мг 2 раза в день – на 3 неделе и до

максимально суточной 200мг 2 раза в день – на 4 неделе. В/В вводится 50мг 2 раза в день в течение 15-60мин на физиологическом р-ре (1мл флакона содержит 10мг) [102].

Во II/III фазе клинических исследований установлено, что препарат Вимпат у пациентов  $\geq 16$  лет с фокальной (парциальной) эпилепсией в комбинации с другими ПЭП, по сравнению с плацебо, вызывал урежение приступов: с вальпроатами на 48%, с леватирацетамом на 43% с ламотриджином на 34% [234].

Согласно резолюции Консультативного совета по эпилепсии, состоявшегося 12 февраля 2010года в г.Москве [152] ЛСМ обладает положительными фармакокинетическими характеристиками: он быстро и полностью всасывается из ЖКТ независимо от приема пищи, через 0,5-4 ч достигается пик концентрации в плазме, время полувыведения составляет 13 ч. [229]. Стабильная концентрация достигается через 3 сутки, а линейная фармакокинетика облегчает процесс титрования эффективной дозы. ЛСМ слабо связывается с белками плазмы и не имеет выраженного фармакокинетического лекарственного взаимодействия с вальпроевой кислотой, карбамазепином, метформинном, дигоксином, оральными контрацептивами и омепразолом [406]. Не требуется коррекция дозы лакосамида у пациентов, принимающих ингибиторы СYP2C19, а больным с нарушением функции почек, при ХПН и клиренсе креатинина  $\leq 30$  мл/мин) рекомендуется лишь ограничение максимальной дозы до 300 мг/сут [251].

В трех рандомизированных мультицентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях лакосамида приняло участие 1308 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с неконтролируемыми фокальными приступами на фоне лечения 1-4 ПЭП [208, 233, 290]. Исследования проходили в странах Европы, Австралии, США и в РФ. В фазе исходного наблюдения количество приступов было не менее 4 за 28 дней с максимальным 21 дневным периодом без приступов. Средняя продолжительность болезни до ЛСМ составляла 23,7 года. В группах, получавших ЛСМ в дозе 200, 400, и 600 мг/сут, средний % снижения частоты приступов составил: 33,3, 36,8 и 39,4%, соответственно (в группе плацебо 18,4%), а уменьшение числа припадков (приступов) на  $\geq 50\%$  – было у 34,1, 39,7 и 39,6%

пациентов, соответственно (в группе плацебо 22,6%). Было показано, что ЛСМ в дозах от 200 до 400 мг/сут эффективен в качестве дополнительной терапии фокальной эпилепсии у взрослых. Результаты приведенных исследований показали хорошую переносимость: выраженность нежелательных явлений была слабой или умеренной, в ряде случаев они были дозозависимыми, проходили при снижении дозы или с течением времени [208, 233, 290].

ЛСМ – нейротропик, анксиолитический, анальгетический эффекты делают его перспективным при лечении соответствующих коморбидных расстройств у пациентов с эпилепсией с аффективными нарушениями, и тревожностью, тремором и др. [245].

Артемова И.Ю., Бадалян О.Л., Богомазова М.А Лебедева А.В., Бурд С.Г., Бойко А.Н. и др. (2011) на основании наблюдения за 49 труднокурабельными пациентами с фокальными формами эпилепсии (криптогенными и симптоматическими), которым назначался Вимпат (ЛСМ) в средней эффективной дозе 300-400 мг/сутки, пришли к выводу о целесообразности его применения при неэффективности ранее проводимого лечения у пациентов с труднокурабельными формами эпилепсии. В соответствии с показаниями лакосамид назначался пациентам в режиме комбинированной терапии. У 27 (55,1%) из 49 пациентов, принявших участие в наблюдении, был ответ на терапию (урежение приступов более чем на 50%,  $p < 0,01$ ): при этом у 9 пациентов достигался полный контроль над приступами, у 18 – снижение приступов на 50-75%. У 9 пациентов эффективность контроля над приступами была ниже 50%, а у 12 – пациентов отсутствовал ответ на терапию, и у одного пациента препарат был отменен на фоне аггравации приступов [27].

Наибольшая эффективность комбинированной терапии наблюдалась у пациентов при сочетании вторично-генерализованных судорожных приступов с другими типами фокальных приступов. Прослеживалась тенденция к большей эффективности Вимпата при более тяжелых приступах (судорожных с потерей сознания/восприятия) и меньшая эффективность при простых парциальных (фокальных) приступах (с сохраненным сознанием/ восприятием) [27].

Что же касается учета фармакокинетического профиля ПЭП, то авторы отмечали большой терапевтический эффект при комбинированной терапии ингибиторов ферментов печени (вальпроатов) со слабыми индукторами (ламотриджином), или неиндукторами (леветирацетамом, лакосамидом), а также слабых индукторов с неиндукторами (ЛТД+ЛСМ или ЛЕВ) [27]. Выявленная эффективность комбинации ингибиторов ферментов печени с препаратами низкого спектра индукции связана с нейтрализацией их антагонистического влияния на печеночную активность. Результативна комбинированная терапия препаратом Вимпат в сочетании с препаратами – блокаторами натриевых каналов. Данный эффект возможно связан с кумулированием оригинального действия лакосамида в связи с инактивацией натриевых каналов.

В научной литературе имеется ряд репрезентативных исследований по изучению препарата Лакосамид (Вимпат) для лечения фармакорезистентных эпилепсий (ФРЭ). Сравнительный анализ показал, что назначение ЛСМ в исследовании VITOVA (2012) в качестве именно ранней политерапии в дозе 200мг/сут. [361, 387, 388], оказался по эффективности выше, чем в контролируемых исследованиях II и III фазы у фармакорезистентных больных с предварительным до него применением двух и более других ПЭП [208]. В реальной клинической практике при оценке эффективности ЛСМ, назначаемой в дозировке 200-400мг/сут., установили ремиссию через 6 и более месяцев у 26,2% пациентов. Но при этом у 42% при ранней линии политерапии (РЛПТ) и лишь у 3,7% – при поздней политерапии [400]. Эти данные согласуются с результатами мультицентрового ретроспективное исследование LACO-EXP в Испании [413].

Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Миронов М.Б. (2014) на основании обзора литературы и фармакоэкономического анализа сделали вывод о благоприятном профиле лакосамида по индексу стоимость/эффективность в лечении резистентных к терапии фокальных эпилептических приступов [149], что подтверждено также Белоусовым Д. Ю. с сотрудниками (2016) [40].

Ламотриджин (ЛТД). Бадалян О.Л., Погосян А.С., Савенков А.А. и др. (2009), обобщая опыт применения дженерика ламотриджина (ламитор) при

лечении 93 больных с фокальной и генерализованной эпилепсией в амбулаторных условиях, заключили, что его можно назначать как в виде моно-, так и дуотерапии (с вальпроатами). Было установлено также, что синонимическая замена препарата ламиктал на дженерик ламитор в основном не повлияла на клиническое течение заболевания, на ее переносимость и безопасность. Средняя суточная назначаемая доза ламитора колебалась от 50 до 600 мг/сутки. При монотерапии у 16 из 20 больных (80%) отмечалась полная ремиссия, у одного – 75%, а 2 больных – 50% ремиссия. А при дуотерпии – у 10 из 32 пациентов (31%) наступала 100% ремиссия, у 16 из 32 (50%) отмечалось урежение приступов на 75%, у 3 (10%) – на 50%. И только у 3 больных препарат оказался неэффективным [29].

Panayotopoulos С.Р (2010) рассчитал рейтинг фармакокинетического профиля (ФКП) современных ПЭП в 100 бальной системе, исходя из полуколичественной оценки различных параметров: кинетики, метаболизма, взаимодействия ПЭП и др. ФКП у леветирацетама (ЛЕВ) и лакосамида (ЛСМ), оказалось высоким (90 -96 баллов,) у ламотриджина (ЛТЖ) – средним (73-79) , у ВПК–низким (50-67) [8]. Однако на практике вальпроаты демонстрируют высокую эффективность и переносимость в комбинации с новыми ПЭП. Так комбинация ВПА и ЛТД является высокоэффективной комбинацией с доказанным синергизмом [29]. ЛСМ тоже проявляет свою эффективность при сочетании с ВПК [361,388]. Особенно эффективны сочетания блокаторов Na-каналов и ПЭП с ГАМК-эргическими свойствами. В связи этим, большинство новых препаратов проявляют свою высокую эффективность в комбинации с вальпроатами [366].

#### 1.4.4 Фармакорезистентность

Внедрение в клиническую практику ПЭП «нового поколения», осложняет задачу их выбора и требует более четкого понимания вопросов эпилептогенеза и патогенетических механизмов воздействия этих препаратов. Особое внимание требуется при назначении препаратов, созданных путем направленного синтеза:

леветирацетама, лакосамида, ламотриджина, топирамата, перемпанела, окскарбазепина, прегабалина, зонисамида и других [12, 38, 52, 131]. Наряду с рациональной организацией лечебного процесса большое значение в достижении снижения процента ремиссий при эпилепсии до 65-75%, имеют именно эти научные сведения [112, 121, 279, 366]. Тем не менее, прогрессирующего снижения частоты фармакорезистентных случаев эпилепсии пока не достигнуто, и оно остается на уровне 25-30%. Согласно мнению специальной целевой группы Комиссии по терапевтической стратегии МПЭЛ (ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies) фармакорезистентность определяется «..при отсутствии эффективности при назначении 2 адекватно подобранных ПЭП (в виде монотерапии или в комбинации) для достижения устойчивой свободы от приступов ...» [209, 242, 324].

Фармакорезистентность может быть связана со структурными аномалиями в мозге (фокальные кортикальные дисплазии, гиппокампальный склероз, и др.), патологически деформированной нейропластичностью, аутоиммунными нарушениями, фармакодинамической вариабельностью генов (различных транспортеров, ионных каналов в нейронах, рецепторов к ПЭП и др). Фармакорезистентность патогенетически объясняется как теорией «мишени», мультилекарственной резистентности, процессами в нервной сети, так и «синтетической» теорией, объединяющей все предыдущие [10]. Диагноз фармакорезистентной эпилепсии предполагает, конечно же, изменение в тактике и стратегии лечения заболевания, что, по мнению Власова П.Н.(2016), означает [51]:

- применение ПЭП с множественными механизмами действия;
- попытку подбором соответствующей дуотерапии достичь фармакодинамического синергизма
- назначение неметаболизирующихся ПЭП
- возврат в ряде случаев к ранее эффективной схеме терапии

– периодическую смену препаратов (в том случае, если установлена их эффективность с последующим развитием толерантности в прошлом)

- применение новых ПЭП и/или препаратов других групп

Наиболее обоснованным прогностическим критерием при определении рефрактерности судорожных припадков считаются препараты вальпроевой кислоты, которые обладают для идентификации больных с лекарственной устойчивостью в сочетании с социальной дезадаптацией 100% специфичностью.

Причинами фармакорезистентности эпилепсии могут стать: 1) ошибка в диагнозе эпилепсии. Так в центрах по лечению эпилепсии у каждого пятого пациента с труднокурабельными эпилептическими приступами диагностируются «псевдоэпилептические» приступы) [242, 306]; 2) несоответствующий эпилептическому синдрому выбор ПЭП; 3) низкий комплайнс; 4) наличие тяжелого прогрессирующего заболевания мозга; 5) сочетание с алкогольной зависимостью и/или наркоманией и др. [324]. Не менее чем у 30% пациентов эпилепсией, несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении эпилепсии в последние годы, не удается все же добиться полного прекращения приступов, т.е. диагностируется абсолютная резистентность [323]. Абсолютная резистентность – это когда любая тактика лечения в максимальных дозах, подтвержденных плазмоконцентрацией, является неэффективной [94].

На основании длительного наблюдения за 137 взрослыми пациентами с генетически генерализованной эпилепсией (ГГЭ) Gesche J., с соавторами (2017) заключили, что сопутствующие психические заболевания, более молодой возраст, злоупотребление алкоголем и наркотиками, а также абсансы ассоциируются с худшим контролем эпилептических приступов [273].

На потерю эффективности ПЭП могут существенно влиять генетические факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов. Изучен полиморфизм генов системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств; чаще всего он связан с ускоренным метаболизмом, затрудняющим достижение нужной концентрации ПЭП в крови. Менее вероятно повреждение специфических рецепторов к соответствующим препаратам [109,128]. Крикова

К.В, Бурд С.Г., Аксенова М.Г.(2011), считают, что причиной фармакорезистентности может стать и полиморфизм генов, кодирующих различные транспортные белковые системы, ферментативные реакции и т.д.[116].

Известно, что число истинной фармакорезистентности после коррекции терапии не столь велико. Так в исследовании по оценке частоты встречаемости фармакорезистентной эпилепсии в Красноярском крае на основании анализа электронной базы данных более 1000 больных Центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, этот показатель составил 53 случая из 199 (26,6%), уже отмеченных как труднокурабельные [94, 181].

Что же касается рецидивов, то, по мнению Карлова В.А. (2011), факторы неблагоприятного течения и риска рецидива схожи с факторами фармакорезистентности, за исключением самого главного – отсутствия ответа на первый адекватно подобранный ПЭП. Карлов В.А. с сотрудниками (2011), устанавливая доминирующие факторы, определяющие вероятность рецидивов при эпилепсии, на основании обследования 104 пациентов в медицинском центре «НЕВРОМЕД», пришли к выводу о значимости 2 основных факторов для риска рецидива – формы эпилепсии и типа течения. Однако заключение о большей вероятности срыва ремиссии при криптогенных (неуточненных) эпилепсиях [108] отличалось от результатов исследований Shmidt D., Loscher W. (2005) определяющих симптоматическую (структурную) эпилепсию, как эпилепсию с наиболее неблагоприятным течением [394].

В соответствии с Резолюцией Круглого стола с участием экспертов в области лечения эпилепсии и руководителей министерства и комитетов здравоохранения (2017) выбор лечения эпилепсии предполагает доказанность с научной точки зрения и приоритетность в выборе высокоэффективных, современных препаратов с пролонгированным действием [155].

1.4.5 Рациональный подход к замене препаратов и комбинированной терапии

Целью лечения эпилепсии является достижение ремиссии, то есть полного отсутствия приступов, как минимум, в течение одного года [157, 427].

Согласно Резолюция заседания рабочей группы Российской Противоэпилептической Лиги (2016) у пациентов с эпилепсией любого возраста следует избегать замены ПЭП в рамках одного МНН, в том числе и смену лекарственной формы [153]. Это связано с тем, что «переключение» больных, находящихся в ремиссии, с одного ПЭП на другой, сопровождается риском возникновения повторных приступов, нежелательных побочных явлений, аллергических реакций, непереносимости препарата, развития эпилептических статусов и появления в дальнейшем фармакорезистентных (до 47% случаев) форм эпилепсии [153, 157, 160]. Одной из причин этого является тот факт, что ПЭП относят к классу препаратов с узким терапевтическим диапазоном, с небольшой разницей между минимальной эффективной и минимальной токсической дозой, что требует тщательного терапевтического мониторинга состояния больного [3,180,433].

Так как монотерапия более предпочтительна при лечении эпилепсии, именно переходная политерапия - это наиболее успешный способ лечения, когда врачи надлежащим образом управляют стратегией титрования, учитывая особенности фармакокинетики базового и вновь добавленного препарата. При этом причинами неэффективности ПЭП могут стать:

- неадекватный подбор препарата, его дозы, формы и режима приема
- низкая приверженность пациента лечению
- нерегулярность приема
- возникновение нежелательных явлений и побочных эффектов
- социально-экономические, финансовые проблемы
- чрезмерное потребление алкоголя и запрещенных препаратов
- переход с одного препарата на другой, чаще на дженерик

Для утверждения о неэффективности применяемого ПЭП достаточно наличие хотя бы 2 из указанных выше причин, чаще всего устанавливаются 2-4 фактора [221,350,443]. При устранении ряда легко корригируемых причин, при

продолжающейся неэффективности лечения, несмотря на адекватность терапии и приверженность пациента, коррекция лечения может идти в 2 направлениях. Обе тактики правомерны и целесообразны. Альтернативная монотерапия целесообразна с точки зрения соблюдения приверженности и психологического комфорта больного, при этом удается достичь ремиссии в 41-55% случаев [221, 395]. Но, если отмена базисного препарата вызывает нежелательные явления и, особенно, при возобновлении приступов, правомерным выбором будет ранняя политерапия. А в случае неэффективности выбранного сочетания подбор дополнительного ПЭП начинают заново, возвращаясь к исходному лечению.

Вот почему в выборе препарата для альтернативной терапии особое значение имеют как знание механизмов действия препарата, так и его фармакокинетики и фармакодинамики [159, 267]. Например, сочетание леватирацетамом и вальпроатов является синергичным по противосудорожному действию. При наращивании дозы вальпроевой кислоты в комбинации с леватирацетамом необходимо учесть, что последний связывается с протеином SV2A и показывает хороший фармакокинетический профиль. И из-за отсутствия отрицательного межлекарственного взаимодействия, при отсутствии дополнительной нейротоксичности, дозы Депакина могут иметь шаг титрования в 500мг в неделю. Сочетание ламотриджина (ЛТД) и вальпроатов (ВПК) также является синергичным по противосудорожному эффекту и антагонистичным по нейротоксичности. Это обусловлено тем, что ЛТД является блокатором  $\text{Na}^+$ -каналов, а ВПК имеет множественный механизм действия, но в этом случае требуется фармакокинетический контроль, так как ЛТД может повысить концентрацию ВПК в сыворотке крови [371]. По мнению Ковалевой И.Ю. (2015) при концентрации ВПК уже на дозе 750-100мг/сут. рекомендовано контролировать его уровень в крови, и, если его значения превышают максимально допустимые, то необходимо снижать дозу ЛТД до 50-100мкг/л. Очень важно контролировать плазменные концентрации ПЭП и у индукторов и ингибиторов ферментов печени [114].

В обзоре Лебедевой А.В. с соавторами (2011) рассматриваются принципы политерапии, вопросы сочетаний препаратов с различным механизмом действия и лекарственным взаимодействием, с учетом влияния не только противоэпилептических, но и других препаратов [120]. Так на фоне ВПК, который относится к группе фермент-ингибирующих ПЭП (в частности, ингибирует CYP2C19) может повышаться в крови концентрация трициклических антидепрессантов. ЛЕВ не усиливает реакции лекарственного взаимодействия у взрослых, но у детей при одновременном назначении с фермент-индуцирующими ПЭП повышается его клиренс на 22% [220]. ЛСМ не влияет на концентрацию в крови других ПЭП, и другие сопутствующие ПЭП не влияют на концентрацию ЛСМ. Минимальные взаимодействия и с другими препаратами (гликозиды, ингибиторы протонных помп, контрацептивы и др.) позволяют применять лакосамид и у пациентов с сопутствующими заболеваниями, и у пожилых [120,220, 267,371]

Важнейшим параметром оценки эффективности ПЭП является оценка его влияния на качество жизни. По шкале QOLIE-31 у больных эпилепсией при 50% редукции приступов на ЛСМ, было выявлено улучшение таких показателей качества жизни, как социальное функционирование и когнитивные функции [247].

Метаанализ 66 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал при рефрактерной фокальной (парциальной) эпилепсии эффективность бривацетами, леветирацетама, окскарбазепина, топирамата и вальпроатов. При этом лучшей комбинацией признаны сочетания леветирацетама, вигабатрина, вальпроевой кислоты [377].

Власов П.Н, Орехова Н.В. (2010) анализировали эффективность лечения эпилепсии врачами-неврологами структур ПМСП и оптимизацию их лечения при проспективном наблюдении за 310 пациентами с эпилепсией без достижения ремиссии. Из них 44,9 % составляли лица с симптоматической (структурной) парциальной (фокальной) эпилепсией, 35,48% – с криптогенной парциальной (фокальной) эпилепсией и 19,68% – с идиопатической генерализованной

эпилепсией (неуточненной этиологии). Оптимизация лечения заключалась в большем назначении препаратов «нового поколения»: в частности ламотриджина в 13,23%, вместо 4,84% до оптимизации, леватирацетама в 21,6% от всех ПЭП вместо 1,94%, а также в двукратном увеличении доли пролонгированных форм «старых» препаратов: вальпроатов и карбамазепина. В результате коррекции через 1 год была достигнута ремиссия более чем у половины этих больных (51,2%). Урежение приступов  $> 50 - < 100\%$  было достигнуто у 42,58%. Терапия оказалась неэффективной только у 19 (6,1%) из этих 310 больных. Суммарная частота приступов за год снизилась более чем в 13 раз, – с  $255,6 \pm 999$  до  $19,4 \pm 75$  случаев/год [50].

Оптимизации лечения способствует терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), так как известно, что сверхтерапевтические концентрации повышают риск нежелательных лекарственных реакций (НЛР), а субтерапевтические концентрации снижают эффективность лечения [368]. Согласно рекомендациям по (ТЛМ) Международной Противозэпилептической Лиги (2008 г) в клинических исследованиях подтверждена значимость терапевтического диапазона концентраций ПЭП в крови (уровень доказательств и класс рекомендации - II). Показаниями для проведения ТЛМ [369] являются:

- вероятность низкой приверженности пациентов к лечению ПЭП
- повышенный риск интоксикации и нежелательные лекарственные реакции (НЛР)
- начало лечения (72-96ч) до достижения равновесия в концентрации и при достигнутом равновесии ( $T_{1/2}$ )
- продолжительная терапия ПЭП
- низкая эффективность или снижение эффективности при адекватных терапевтических дозах.
- 1 раз в год для взрослых и 1 раз в 6 мес. у детей при эффективности лечения
- 1 раз в 3 месяца при коррекции и модификации терапии, риске нежелательных лекарственных взаимодействий и сдвигов в фармакокинетике

назначенных препаратов (при беременности, заболеваниях пищеварительной системы, печени и др.)

Наблюдательное ретроспективное исследование антиконвульсанотов Белоусовым Ю.Б., Леоновой М.В. Штейнбергом Л.Л. (2013) доказало значимость проведения ТЛМ антиконвульсанотов в реальной клинической практической для контроля эффективности и безопасности лечения пациентов с эпилепсией [39]. На основании анализа результатов ТЛМ у 800 больных, получающих вальпроаты и карбамазепин, авторы установили, что частота достижения терапевтического диапазона концентраций ВПК при сочетании с карбамазепином вдвое ниже и составляет 34%, против 67% при монотерапии.  $C_{min}$ , минимальная плазменная концентрация вальпроатов (перед приемом препарата) и –  $C_{max}$ , максимальная плазменная концентрация вальпроатов (после очередной дозы) составляли 50-150мг/дл. В комбинации с карбамазепином средние значения оказались на 30% ниже, чем при монотерапии [39]. Подобный результат обусловлен тем, что для фармакокинетики ВПК характерно связывание с белками плазмы крови и клиренс с помощью метаболизма в печени (на 50% глюкуронизация, на 40% оксидация, на 10% участие цитохрома P450), а для карбамазепина индукция и аутоиндукция главным образом P450 [275].

Комбинированная терапия при фармакорезистентности встречается все чаще, что требует особенно тщательного исследования взаимодействия препаратов с точки зрения их фармакокинетики [184, 188, 306].

#### 1.4.6 Оптимизация и персонализация лечения

Следующим важным этапом после постановки диагноза является назначение первой - стартовой терапии, при которой, по данным M. Brodie и P. Kwan (2001), ремиссия отмечается в 47% случаев [322]. Именно этим обусловлена необходимость тщательного выбора препарата с отказом от назначения ПЭП с узким спектром действия или «старых» препаратов.

Опасность в необоснованном выборе препаратов состоит в отсутствии положительного эффекта и формировании со временем у потенциально

курабельных пациентов фармакорезистентности и в аггравации эпилепсии (парадоксальном учащении и/или утяжелении приступов, появлении новых типов приступов). Аггравация эпилепсии - один из видов наиболее тяжелых побочных реакций ПЭП. Она, по мнению Регисса Е. с соавторами (1998), может быть селективной, связанной с особенностями фармакодинамики ПЭП, а может быть генерализованной в виде парадоксальной интоксикация [371]. Потенциал аггравации приступов есть практически у любого противосудорожного препарата [205]. Парадоксальная интоксикация – это неспецифический процесс, возможный при применении практически всех ПЭП в чрезмерно больших дозах, при политерапии и/или при специфических особенностях метаболизма в организме пациента.

S. Venbadis (2013) считает, что в мире существуют проблемы в лечении эпилепсии, связанные с широко распространенным применением препаратов «узкого» спектра действия. Это касается особенно лечения идиопатических (неуточненных) генерализованных и неклассифицированных эпилепсий. S. Venbadis (2017) при недостаточной уверенности врача в форме эпилепсии рекомендует назначать ПЭП широкого спектра действия [204, 206].

Однако, универсального ПЭП, равнозначно эффективного при всех формах эпилепсии, не существует. Выбор ПЭП в идеале должен быть персонализированным, с учетом многих параметров. Но установить и учесть все необходимые параметры на первом приеме не всегда возможно. В таких случаях приоритетными становятся препараты широкого спектра действия. Первично-генерализованные или неклассифицированные эпилепсии (которые составляют примерно 20% практики эпилептолога) должны лечиться несколькими препаратами: вальпроевой кислотой, левитирацетамом, топираматом, ламотриджином и зонисамидом [69,106, 204].

Что касается лечения фокальных приступов, то рекомендации по их лечению хорошо известны [213,216, 240,382]. В научной литературе широко представлены результаты мета-анализов новых ПЭП, применимых для их лечения [411, 219, 357, 377]. В мета-анализ включено 70 рандомизированных плацебо-

контролируемых клинических исследований, в которых наблюдались 14272 пациента, более двух лет принимавших ПЭП: окскарбазепин, ламотриджин, топирамат, габапентин, прегабалин, леветирацетам, тиагабин, зонисамид, эсликарбазепин и лакосамид. Было показано, что лучшим профилем эффективности и переносимости обладает леветирацетам. Если пациенту в качестве стартового лечения назначен препарат с уникальным механизмом действия или с множественными механизмами действия, то в дальнейшем целесообразно формировать комбинации с леветирацетамом [377,411].

Воронковой К.В., Голосной Г.С., Лемешко И.Д., Петрухином А.С. в 2017г. был проведен ретроспективный анализ качества противэпилептического лечения на основании сведений, полученных из 141 истории болезни взрослых и подростков, наблюдавшихся в ЦКБ РАН и клинике института нейрохирургии Н. Н. Бурденко. Всем пациентам проводилась диагностика эпилепсии согласно международным стандартам (аудио-ЭЭГ и МРТ) [71]. Встречались «курсовое» назначение, множественные «переключения»; в результате такой нерациональной терапии у многих пациентов развивалась фармакорезистентность. После оптимизации лечения назначением препаратов широкого спектра и/или адекватным назначением комбинированного лечения полный контроль над приступами был достигнут почти в половине случаев (48%) из них. В 34% удалось достичь снижения числа приступов на 50-75%; абсолютно резистентные случаи составили 18%, В основном назначались вальпроаты (51%), леветирацетам (59%), в сочетании с ламотриджином, лакосамидом и др. [71]

Такие же результаты при рационализации лечения описывают врачи Германии, Австрии и Швейцарии. В то же время они описывают те же проблемы при переводе пациента с оригинального препарата на дженерик: учащение приступов, срочных вызовов, госпитализаций и др.[313].

При адекватном продуманном, персонализированном первичном назначении препарата или дальнейшей оптимизации лечения более чем 50% пациентов становятся свободными от приступов сразу или через короткий промежуток времени. В дальнейшем при назначении второго препарата или

первичной рациональной комбинации ПЭП их число увеличивается на 10%. При добавлении еще одного препарата эта доля увеличивается еще на 3%. По мнению Martin J. [Brodie](#) (2012, 2013) после 10 лет лечения около 50% пациентов остаются свободными от приступов [222, 223].

В настоящее время все выше становятся цели лечения эпилепсии и все строже требования к оценке его эффективности. Во главу угла ставится достижение хорошего качества жизни пациентов, охватывающего различные сферы его жизни: физическое и психическое здоровье, образование, социальное и психологическое функционирование. Именно поэтому уже много лет в зарубежной литературе авторы используют аббревиатуру - PWE (People With Epilepsy), или лица с эпилепсией [414].

#### 1.4.7 Современные функциональные методы нейровизуализации

Определение иктального электрогенеза и корреляция с клиническими характеристиками эпилепсии способствуют более точной диагностике и адекватной эффективной терапии больных. Длительный видео-ЭЭГ-мониторинг [87, 329, 333, 362, 366], долгосрочный амбулаторный мониторинг ЭЭГ (АМЭЭГ) [2,79.105], обеспечивают высокую диагностическую ценность и внесение необходимых коррекций в схему лечения больных. Современные функциональные методы нейровизуализации: протонная магнитная резонансная спектроскопия (H1-MPC), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) повышают качество, скорость и точность постановки диагноза эпилепсии [23,141].

Разрабатываются все более новые технологии диагностики и лечения [327,448]. Например, резецированная ткань гиппокампа у пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией височной доли представляет уникальную возможность тестирования новых стратегий лечения непосредственно в ткани-мишени. Тонкие срезы ткани позволяют проводить электрофизиологические записи при использовании различных противосудорожных средств [428].

Полноценное и углубленное обследование дает возможность установления более точных и адекватных показаний к хирургическому лечению больных. Но может быть резистентность при эпилепсии и к инвазивному вмешательству. Одной из причин рефрактерности эпилепсии к хирургическому лечению является наличие повреждений нейронов, влияющих и на другие области мозга. В этом случае transcranial direct-current stimulation – tDCS (транскраниальная постоянным током стимуляция), например, при мезио-темпоральной лобной эпилепсии со склерозом гиппокампа индуцирует пластичность, улучшает жизнеспособность нервной сети и морфологию нейронов [380].

## **1.5 Фармакология современных противосудорожных препаратов**

### **1.5.1 Экспериментальный поиск новых противосудорожных средств**

Экспериментальный поиск новых противосудорожных средств имеет три направления развития [49, 57, 410]. Во-первых, это модификация уже известных противосудорожных средств; во-вторых, это попытка обнаружения противосудорожных свойств у используемых в других областях медицины препаратов; в третьих, это целенаправленный синтез веществ с заданными характеристиками, с учетом патогенетических механизмов возникновения и развития заболевания [64, 422, 423, 439]. Третий путь считается самым перспективным и динамичным в связи с постоянным расширением наших представлений о различных механизмах эпилептогенеза. Это приводит к разработке, созданию и внедрению в клиническую практику новых, все более совершенных ПЭП [64,134].

Блокада эпилептической активности с помощью противосудорожных средств осуществляется воздействием на активность отдельных нейронов, изменением условий передачи возбуждения в некоторых синапсах, изменением активности структур мозга, участвующих в регуляции распространения эпилептических разрядов. Это может быть гиппокамп, моторная кора, миндалевидный комплекс, базальные ганглии, таламус. При этом вещества влияют угнетающе на активность собственно эпилептогенного очага,

распространение возбуждения из очага, передачу в синапсах, локальные следовые разряды и вторичные разряды в других группах нейронов.

Одним из важных свойств антиконвульсантов является их воздействие на электрические свойства отдельно взятых нейронов: например, на регистрируемый на ЭЭГ мембранный потенциал покоя, потенциал действия, постсинаптическое возбуждение, постсинаптическое ингибирование [135, 217, 419]. Вмешательство по ликвидации детерминантного очага с дестабилизацией патологической системы, целесообразное на ранних стадиях процесса, в то же время может быть рациональным и на поздних стадиях заболевания [143].

Противосудорожные средства на молекулярно-биологическом уровне влияют на патогенетические нарушения, возникающие при эпилепсии: оксидативный стресс [67, 68], изменение в уровне и обмене синаптических медиаторов: гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), серотонина, а также дофамина, норадреналина, ацетилхолина [173], а также на изменение концентрации ионов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ ), обеспечивающих мембранный потенциал покоя и действия [1, 419].

Определение структуры мозга – «мишени» (или «мишеней»), генерирующих эпилептиформную активность, на которую оказывает влияние антиконвульсант, позволяет проводить избирательную, патогенетическую обоснованную у конкретного пациента (персонализированную) терапию в зависимости от стадии формирования патологической эпилептической системы

В эксперименте на животных установлено, что повышение уровня стимулирующих нейромедиаторов и/или снижение концентрации тормозных нейромедиаторов может привести к нарушению стабильности мембранных потенциалов в ЦНС и появлению спонтанных разрядов. В связи с этим, наряду с изучением роли этих нейромедиаторов при воздействии уже известных средств, делаются попытки целенаправленного синтеза новых противоэпилептических средств [18, 434]. Примером такого подхода является создание препаратов, повышающих уровень ГАМК: вигабатрина, тиагабина или антагониста

возбуждающих аминокислот – ламотриджина [65, 425]. Везикулярные и плазмемные мембранные транспортеры ГАМК ( $\gamma$ -aminobutyric acid transporter – GAT), перемещающие данный нейромедиатор против градиента концентрации и удаляющие синаптически выбрасываемую ГАМК с ограничением ее тормозного действия, являются одними из основных мишеней при поиске ПЭП. GAT-1 является основным транспортером ГАМК как в нейронах, так и в астроцитах, а изменение его функционирования вызывает фазические ответы и изменения в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (IPSCs – induced pluripotent stem cell). Вигабатрин и габапентин изменяют транспорт GAT-1 в плазмемной мембране; тиагабин - высокоселективный блокатор GAT-1 – в нейронах и глии. На преклиническом исследовании находятся новые препараты, блокаторы транспортеров: EF1502– селективный блокатор GAT-1 и GAT-2 и SNAP-5114 - селективный блокатор GAT-3 [65].

### 1.5.2 Механизмы действия основных современных ПЭП

Вальпроаты (производные дипропилуксусной кислоты) – это безазотистые соединения, которые выпускаются в виде натриевой, кальциевой и магниевой солей под следующими названиями: депакин, депакин-хроно, конвулекс, конвульсофин, апилепсин, энкорат и др. С 1881г известна химическая структура вальпроата, а в 1961г были обнаружены противосудорожные свойства, что привело к первому его клиническому испытанию уже в 1964году [226]. С 1978г. препараты вальпроевой кислоты (ВПК) получили широкое распространение в практике лечения больных эпилепсией.

Основная роль в механизмах противосудорожного действия вальпроата отводится подавлению ГАМК-аминотрансферазы, инактивирующей гамма-аминомаслянную кислоту. В результате происходит накопление последней, что приводит к снижению возбудимости ЦНС и подавлению генерализации процесса.

ВПК повышает уровень гамма-аминомасляной кислоты, подавляя активность сукцинат-семиальдегид-дегидрогеназы, фермента, катаболизирующего ГАМК, она также блокирует обратный захват гамма-

аминомасляной кислоты в глиальных и нервных окончаниях и тем самым является ингибирующим нейротрансмиттером в головном мозге.

Из глутамата, благодаря ферменту глутаминдекарбоксилазе, синтезируется гамма-аминомасляная кислота и депонируется в везикулах, в пресинаптических терминалях. При возбуждении ГАМК поступает в синаптическую щель и связывается с постсинаптическим ГАМК *A* рецептором, а, высвобождаясь из синаптической щели под воздействием трансаминазы, он вновь трансформируется в глутамат. В глиальных клетках последний вновь используется для синтеза гамма-аминомасляной кислоты. В то же время ГАМК *B* рецепторы на пресинаптических ГАМК-ергических терминалях, снижают выброс ГАМК и ингибируют вход  $\text{Ca}^{++}$  в клетку [116, 328, 352]. Таким образом, ВПК подавляет иктакльную и межприступную нейрональную активность. ВПК предотвращает кидлинг, аксональный спрутинг и эпилептический нейрогенез. Есть данные о блокаде низковольтажных кальциевых каналов [407]. Блокируя  $\text{Ca}^{++}$  каналы, вальпроевая кислота предотвращает эксайтоксическую гибель нейронов, регулирует нейротрансмиссию, неротрофические процессы и апоптоз [53].

Леветирацетам (ЛЕВ) и его аналоги бриварацетам и селетрацетам – селективные лиганды гликопротеина SV2A (synaptic vesicle protein 2A), «покрывающего» синаптические везикулярные пузырьки, содержащиеся в сером веществе головного и спинного мозга. Таким образом, реализуется его противосудорожный эффект, выражающийся в противодействии гиперсинхронизации нейронной активности. Он не влияет на нормальную нейротрансмиссию, но подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки. Леветирацетам снижает также возбуждение глутаматных рецепторов.

SV2A имеет структурное сходство с мембранными переносчиками, которые участвует в процессах экзоцитоза, играют роль в поддержании синаптического гомеостаза кальция. SV2A взаимодействует с синаптотагмином, который является кальциевым датчиком клетки [277]. ЛЕВ тормозит высвобождение кальция клетками PC-12, в которых содержится SV2A [276, 341, 349, 364].

Исследования *in vitro* показали, что леветирацетам, частично тормозя ток  $\text{Ca}^{++}$  через каналы N-типа и снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо, влияет на внутринейрональную концентрацию ионов  $\text{Ca}^{++}$ . Кроме того, леветирацетам восстанавливает ионные токи, сниженные например, цинком и карболинами, и действуют через ГАМК - и глицин-зависимые каналы [364, 415}.

ЛЕВ через внутриклеточные пути приводит к ингибированию высоковольтажных  $\text{Ca}^{++}$  каналов N-типа. И, таким образом: снижает концентрацию ионов  $\text{Ca}^{++}$  и интенсивность высвобождения  $\text{Ca}^{++}$  из внутриклеточного депо. Он связывается с гликопротеином головного и спинного мозга и подавляет гипер-синхронизированную активность нейронов, подавляет возбуждение глутаматных рецепторов.

В настоящее время активность препарата подтверждена в отношении как фокальных, так и генерализованных эпилептических припадков (эпилептиформные проявления /фотопароксизмальные реакции) [ 404].

Лакосамид (Лакосамид (SPM927, Вимпат) разрешен к применению с 2008г. Лакосамид (ЛСМ) относится к семейству функционализированных аминокислот. Он, селективно усиливая медленную инактивацию и не влияя при этом на быструю инактивацию канала, модулирует вольтажзависимые натриевые каналы (V3.NAK). Лакосамид влияет на нейрональную пластичность, взаимодействуя с коллапсин реактивным медиатором протеина (collapsin response mediator protein-2 – 2CRMP), который является партнером связывания лакосамида [265, 356, 429]. Этот фосфопротеин, участвует в нейрональной дифференцировке в процессе, контролирующим рост аксонов. При подавлении CRMP-2 лакосамидом не происходит характерной для эпилептического процесса перестройки нейронных сетей.

Ламотриджиню Установлено, что препараты ламотриджинового ряда в большей степени действуют на кору головного мозга и в меньшей степени – на подкорковые образования. Наиболее устойчивым к воздействию препарата оказывается хвостатое ядро [7, 63, 65, 429].

По механизму действия ламотриджин (ЛТД) является блокатором натриевых каналов и хорошо сочетается с вальпроатами. Они синергичны в совместном противосудорожном эффекте, но, в то же время, являются антагонистами в своем нейротоксическом влиянии.

Бепродон. В Центре по химии лекарственных средств Всесоюзного Научно-исследовательского Химико-фармацевтического института имени С. Орджоникидзе (ЦХЛС ВНИХФИ) было синтезировано оригинальное соединение 3-бензиламино-метиленипирролидин-2,4-дион [82]. Компанией «Ксенова», при поддержке фонда «Роснано», исследовалось данное синтезированное оригинальное соединение, получившее в дальнейшем название «бепродон» [137, 148, 288]. Субстанция бепродона – оригинальное химическое соединение формулы: 3-бензиламинометиленипирролидин-2,4-дион, в настоящее время является активным веществом препарата Ремегал [82, 215].

Бепродон относится к новому классу ПЭП, он отличается от других ПЭП по механизму действия, он имеет высокую степень связывания с рецептором мелатонина-3 в ЦНС [81, 82, 137, 148, 288].

В экспериментальных исследованиях на животных показаны не только его выраженная противосудорожная активность, но и низкая токсичность и безопасность [164, 215, 355]. По принятой классификации токсичности веществ по Hodge & Sterner [294] бепродон можно отнести к малотоксичным веществам. Так, LD<sub>50</sub> (летальная доза химического вещества, вызывающая гибель 50% животных) при введении *per os* для мышей составила 1460-1893 мг/кг, для крыс – 2900-3349 мг/кг. [81,215,405].

Исследование на собаках препарата Ремегал в дозе в 5 раз превышающей расчетную суточную дозу для человека (100 мг/кг) в течение 1 месяца показало отсутствие токсического действия внутрижелудочного введения капсул на функциональное состояние важнейших органов и систем организма собак. Это было подтверждено биохимическими и патоморфологическими исследованиями [81, 164, 215]. В опытах *in vitro* и в экспериментах на животных изучение эмбриотоксического, гонадотоксического и тератогенного эффектов также

установило отсутствие отрицательного влияния на эмбриогенез и генеративную функцию животных. Ремегал не имеет аллергенных и мутагенных свойств, а вероятность наличия канцерогенной активности низка [164].

При фармакокинетическом исследовании Ремегал при введении per os экспериментальным животным достаточно быстро всасывается в системный кровоток и через 1 час достигает максимального значения. Период полувыведения составляет около 5,5 часов. Он быстро распределяется по органам и тканям: максимальное количество его в неизменном виде обнаруживается через 1 час в мозге, печени и почках. Кумулятивный эффект в исследуемых органах не наблюдается [81].

Таким образом, результаты изучения специфической, острой, подострой, хронической токсичности и фармакокинетики бепродона показывают его безопасность при длительном применении у животных в дозах, эквивалентных суточной дозе для человека в диапазоне от 500 до 1000 мг [340]. Наряду с исследованиями токсичности в эксперименте у здоровых животных важное значение имеет оценка потенциальных побочных эффектов новых ПЭП на моделях животных с экспериментально вызванной эпилепсией [201, 246, 386, 426]. Такой подход дает врачу возможность более точно спрогнозировать возможные побочные эффекты у больного эпилепсией человека.

Экспериментальные исследования проводились в Центре по химии лекарственных средств ВНИХФИ, кроме опытов на модели аудиогенных судорог, которые проводились в лаборатории физиологии и генетики поведения биологического факультета МГУ [215, 409]. Аудиогенные судороги исследовались на крысах линии Крушинского - Молодкиной с генетически обусловленной повышенной чувствительностью к звуковому раздражителю.

Влияние бепродона на электрическую активность головного мозга проводили на кроликах породы Шиншилла, обладающих более крупным головным мозгом с целью имплантации электродов в глубокие отделы ЦНС. Все эксперименты проводились в соответствии с приказом Министерства здравоохранения «О мерах по дальнейшему совершенствованию

организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» и прошли согласование в этическом комитете [72, 99, 132, 162, 175, 298-300, 363].

Спонтанную двигательную активность регистрировали в актометре «Optovarimex» (Columbus Instrum, США). Оценку двигательной активности рассчитывали в условных единицах прибора. Препараты вводили перорально, на протяжении 90 минут каждые 10 минут оценивалась двигательная активность. Оценивался эффект противосудорожных препаратов на спонтанную двигательную активность в дозах, оказывающих защитный эффект и в дозах, приводящих к нарушению координации движений. В первом случае дозы составляли для бепродона – 25 мг/кг (для сравнения для вальпроата натрия – 640 мг/кг); во втором случае, наоборот, дозы для бепродона составляли 600 мг/кг (для вальпроата натрия – 400 мг/кг) [581,215,409].

В условиях местной анестезии животным вживлялись нихромовые электроды в сенсомоторную и зрительную область коры и в подкорковые структуры головного мозга: дорсальный гиппокамп, латеральный гипоталамус и ретикулярную формацию среднего мозга [409].

ЭЭГ регистрировали с помощью электроэнцефалографа «Эра-9» (Италия), анализ ЭЭГ проводили на компьютерном анализаторе Берг-Фурье («Биомедика»). Регистрировали ЭЭГ в покое, ее изменения в ответ на раздражение кожи слабым электрическим током, а также световое и звуковое раздражение. Затем проводили регистрацию в аналогичных условиях, но после введения бепродона перорально, в дозировке 50 и 200 мг/кг. Полученные результаты свидетельствовали о противосудорожном действии препарата.

Такие же результаты получены в опытах на крысах в срезах гиппокампа, при исследовании влияния бепродона на постгипоксическую гипервозбудимость, т.е. на эпилептиформную активность нейронов, индуцируемую эпизодами гипоксии. На основании исследования авторы [80, 123] заключили:

– Бепродон в концентрациях  $10^{-5}$  –  $10^{-3}$  не влияет на амплитуду популяционных спайков в пирамидных нейронах поля СА1 гиппокампа крыс, что говорит о том, что он не влияет как на эффективность передачи сигнала в СА3 –

CA1 в глутаматных синапсах, так и на порог генерации потенциалов действия в пирамидных нейронах поля CA1 гиппокампа.

– Бепродон не имеет антигипоксического действия в используемых концентрациях, но введенный непосредственно во время эпизодов гипоксии, устраняет последующее развитие постгипоксической эпилептиформной активности.

– Исследование влияния бепродона в концентрациях  $10^{-3}$  М,  $10^{-4}$  М и  $10^{-5}$  М на эпилептиформную активность (после ее индукции эпизодами гипоксии в пирамидных нейронах поля CA1 в срезах гиппокампа крыс), выявило, что в концентрации  $10^{-3}$  М он способен устранять уже сформировавшуюся эпилептиформную активность, то есть способен блокировать механизмы поддержания судорожной активности нейронов мозга [123].

## **1.6 Возможности антиоксидантного действия этилметилгидроксипиридина сукцината**

### **1.6.1 История создания мексидола**

К одному из значительных достижений российских ученых следует отнести разработку и внедрение в клиническую практику синтетических и природных антиоксидантов. Выдающимися отечественными учеными Н.Н. Семеновым, Н.М. Эмануэлем и другими были заложены научные основы теории свободнорадикального окисления, его значения в развитии патологических процессов в клетке и действия антиоксидантов в биосистемах [182, 253]. В Институте Биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН в 80-х годах были созданы первые синтетические антиоксиданты (дибунол, эмоксипин) [182, 253]. В Научно-исследовательском институте фармакологии им. В.В. Закусова РАМН был осуществлен синтез (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината), детальное изучение этого соединения с исследованием механизмов его действия [56, 58, 96, 98], его фармакологических эффектов [46,56, 96,417], фармакокинетики и безопасности [167].

### **1.6.2 Механизм действия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината**

Производные 3-оксипиридина (3 ОП) являются гетероциклическими аналогами ароматических фенолов и по структуре схожи с витамином В6 (пиридоксаль, пиридоксамин). На основе производных гидроксипиридина за счет экранирования алкильными группами фенольного гидроксила и придания структуре витамина В6 антиоксидантных свойств и были синтезированы мексидол и эмоксипин [58].

Механизм действия мексидола поликомпонентный, что определяется его химической структурой, которая состоит из двух фрагментов. Первый функционально значимый фрагмент 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин определяет его мембранотропные и антиоксидантные свойства. Он ингибирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает повышенный при заболеваниях уровень NO в мозге. А также повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и достоверно подавляет как аскорбатзависимое — неферментативное, так и НАДФН<sub>2</sub>-зависимое — ферментативное железоиндуцируемое ПОЛ в гомогенатах мозга [61, 96]

Проявляя мембранотропный эффект, он снижает вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть мембраны [58, 61, 96]. Кроме того, обладает выраженной способностью уменьшать глутаматную эксайтотоксичность. Показано, что изменение фосфолипидного состава мембраны и ее физико-химических свойств вызывает изменение конформации ионных каналов, рецепторов (ГАМК-серотонинового, ацетилхолинового) и мембраносвязанных ферментов, находящихся в липидном слое мембраны, приводя их в активное состояние и улучшая их взаимодействие с лигандами [417].

Второй фрагмент молекулы - сукцинат является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Сукцинат активирует специфический сукцинатный рецептор и индуцирует PGC1 $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha) – ключевой регулятор митохондриогенеза и ангиогенеза [438].

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат улучшает дыхание митохондрий и энергетический статус клетки, восстанавливает процессы в цикле Кребса, повышая интенсивность окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ, подавляет аскорбатзависимое (неферментативное) и НАДФН<sub>2</sub>-зависимое (ферментативное) перекисное окисление липидов [125].

В эксперименте методом Вестерн-блот анализа показано, что мексидол вызывает индукцию сукцинатного рецептора и PGC1 $\alpha$ , а также увеличивает уровень каталитических субъединиц дыхательных ферментов митохондрий и фактора роста эндотелия сосудов VEGF в коре головного мозга крыс [115].

Таким образом, механизм противосудорожного и нейропротекторного действия мексидола определяется, во-первых, его антиоксидантным и мембранотропным действием, способностью оказывать модулирующее влияние на ионные каналы и активность ГАМК-А рецептора и усиливать ГАМК-ергическое торможение, и, во-вторых, наличием энерготропного действия, способности улучшать дыхание митохондрий и стимулировать церебральный митохондриогенез и ангиогенез.

Клинические исследования полностью подтвердили результаты экспериментального изучения действия мексидола. Показано, что мексидол, угнетая свободнорадикальное окисление липидов биомембран, оказывает влияние на активность фосфодиэстеразы и аденилатциклазы – мембраносвязанных ферментов и влияет на синтез лейкотриенов, простагландинов, катализируемых циклогеназой и липооксигеназой, в результате повышается синтез простаглицина и угнетается синтез мощного вазоконстриктора тромбоксана А<sup>2</sup>, что приводит к сосудорасширяющему эффекту [124].

Влияя на цитохром P-450, мексидол подавляет активность микросомальных реакций в печени, нормализует обмен полициклических ароматических углеводов и снижает эндогенный и экзогенный токсикоз [146]. 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, повышая активность эндогенной антиоксидантной системы, стабилизируя биологические мембраны, вызывает конформационные изменения в протеиновых компонентах мембраны и

модулирует функционирование бензодиазепинового и ГАМК рецепторов [58, 61, 417].

Мембранотропное воздействие его на эндотелиальную клетку повышает в ней синтез сосудорасширяющих веществ: простаглицлина и оксида азота, что усиливает приток кислорода кровью, снижает уровень лактата, что способствует купированию ишемии мозга и постишемических церебральных расстройств.

Таким образом, мексидол, благодаря своей антиоксидантной и антиишемической активности, улучшает мозговое кровообращение, микроциркуляцию и реологические свойства крови. В результате реализации этих свойств мексидол оказывает антигипоксическое, анксиолитическое, ноотропное и противосудорожное действие [61, 146, 417].

Тщательное исследование физико-химических и биологических свойств мексидола подтвердили его значимость, как потенциального «защитного агента» при воздействии на организм различных повреждающих факторов, что особенно четко проявилось в экспериментальных и клинических исследованиях действия препарата при патологии центральной нервной системы и, в частности, эпилепсии.

### 1.6.3 Комбинации 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината с противоэпилептическими препаратами

Известно, что базисные противоэпилептические препараты широкого спектра действия, которые используются при различных формах эпилепсии и практически всех типах приступов, имеют побочные эффекты, усиливающиеся при длительном применении антиконвульсантов. Все это является причиной вынужденного снижения дозы препарата, что вызывает уменьшение эффективности лечения. В связи с этим представилось целесообразным исследовать возможности комбинированного применения различных антиконвульсантов с 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината.

В 2002 году впервые было установлено, что комбинированное применение мексидола и депакина, приводя к подавлению детерминантных очагов

эпилептической системы в эксперименте, имеет существенное значение для профилактики и лечения вторично-генерализованных тонико-клонических судорог [170]. Сочетанное применение Депакина-хроно и мексидола в клинике способствовало усилению противосудорожного действия ПЭП, снижению эффективной дозы депакина до 66,7%, тем самым уменьшению его побочных эффектов. Метод компьютеризированной ЭЭГ с анализом когерентности, локализации эквивалентных дипольных источников пароксизмальной активности и математических показателей биоэлектрической активности головного мозга доказал, что комбинированное применение депакина и мексидола у пациентов со вторично-генерализованными припадками расширяет спектр воздействия препарата, в том числе путем нормализации когерентных связей на ЭЭГ [170].

Продолжающиеся исследования в этом направлении показали, что комбинация карбамазепина с 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината повышала эффективность терапии у больных эпилепсией с различными формами и типами приступов. Выявлена нормализация пространственной организации биоэлектрической активности головного мозга, спектрально-мощностных показателей и угнетение генераторов пароксизмальной активности срединных структур лимбико-диэнцефального и стволового уровня, что привело к расширению диапазона действия антиконвульсанта карбамазепина [28, 163].

В дальнейшем, на основании клинических исследований при лечении больных с вторично-генерализованными приступами на основании метода фармако-ЭЭГ тестирования была рассчитана оптимальная суточная доза антиоксиданта мексидола – 200 мг (5%-4,0) и оптимальный интервал между приемом вальпроевой кислоты в дозе 1000-2000 мг и инъекцией 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в дозе 200 мг [17].

## **1.7 Возможности использования нанотехнологий при создании ПЭП**

### **1.7.1 Наносистемы доставки лекарственных веществ**

В настоящее время адресная доставка лекарственных веществ (ЛВ) предполагает использование пяти нанотехнологических платформ,

различающиеся по своей физико-химической структуре : полимеросомы, дендримеры, нанооболочки, полимерные мицеллы и конъюгаты – полимер-лекарственное вещество [191]. Наиболее часто в медицине используется способ создания наночастиц (НЧ) на основе полимеров [191].

В производстве НЧ применяют различные полимеры: поли(бутил)цианакрилат, полиакрилцианакрилат, сополимер молочной и гликолевой кислот, полиметилидинмонакрилат, альбумин плазмы человека, поливинил-L-глутамат-полиэтиленоксид, полиэтиленгликоль-полициана-крилат и другие.

НЧ – это коллоидные образования из макромолекулярных соединений, имеющие размеры от 1 до 1000 нм. Самые длительно циркулирующие частицы имеют размер до 200 нм, они превышает размер фенестров (пор) капилляров печени. Частицы размером менее 10 нм очень быстро выводятся из организма через лимфатическую и выделительную системы [408]. А частицы гораздо большего размера (>200нм) покидают кровоток путем механической фильтрации в селезенке. Самые большие частицы размером  $\geq 5 - 10$  мкм не используются даже для в/в введения, так как минимальный диаметр капилляров составляет около 1 мкм [26, .317].

В зависимости от технологии и структуры синтеза НЧ их условно разделяют на нанокапсулы и наносферы. Нанокапсулы – это везикулярные структуры, в полости которых находится ЛВ. Наносферы – это гомогенные полимерные структуры, где ЛВ гомогенно распределено в матрице или адсорбировано на поверхности наночастицы [272, 318]. Существуют различные способы создания и тех и других, в частности, ковалентное соединение активного вещества с полимером матрицы – «пришивание» или включение в матрицу ЛВ путем инкубирования НЧ в растворе и др. [179].

Основные необходимые свойства НЧ для доставки ЛВ в мозг:

- диаметр частицы  $\leq 200$ нм,
- биосовместимость, отсутствие токсичности, иммуногенности, аллергенности,
- низкая ферментативная инактивация в плазме крови,

- невозможность захвата наночастиц клетками ретикулоэндотелиальной системы, пролонгация циркуляции в кровеносном русле,
- высокая сорбционная емкость для сорбции низкомолекулярных веществ, пептидов, протеинов,
- практическое отсутствие влияния на физические и химические свойства сорбируемого ЛВ в виде, например, деструкции молекулы, денатурация белка и др.,
- способность регуляции кинетики высвобождения лекарственного средства,
- рентабельность производства.

Полимерные НЧ могут быть получены различными способами, среди которых основными являются: метод прямого растворения (диспергирования), диализ и эмульсионный метод (нанопреципитация). Эмульсионная полимеризация в водной фазе является наиболее часто используемым способом синтеза полимера поли(бутилцианоакрилата); осаждение или испарение растворителя или нанопреципитация – для синтеза поли (молочной –ко-гликолевой кислот) [97, 119].

Целью синтеза и применения наномолекулярных ЛВ является [320]:

- преодоление физиологических барьеров организма, например, кишечник – кровеносное русло или сосудистый кровоток – гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и др.
- снижение дозы препарата и повышение его эффективности
- пролонгация воздействия лекарственного препарата
- улучшение фармакокинетики и фармакодинамики вещества
- снижение токсических и аллергических реакций в организме

Одним из способов доставки ЛВ в мозг является применение наночастиц, синтезированных на основе бутилцианоакрилата (ПБЦА)[11], свойства которых были изучены на кафедре фармацевтической технологии в Университете И.В. Гёте (Франфуркт-на-Майне), на кафедре фармакологии фармацевтического факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,

биологическом факультете МГУ и в Научно-исследовательском институте Фармакологии им. Закусова [25, 32,33,150].

В эксперименте на животных продемонстрирована возможность с помощью этих наночастиц обеспечить транспорт лекарственных веществ, стимулирующих рост нейронов, через гематоэнцефалический барьер. Было установлено, что фактор роста нервов, присоединенный к наночастицам полибутилцианоакрилата, покрытый полисорбатом 80, способствует восстановлению моторных нарушений, памяти и инициирует процессы регенерации вещества мозга мышей на экспериментальных моделях болезнью Паркинсона и Альцгеймера [321].

#### 1.7.2 Механизмы транспорта лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер

На пути проникновения в мозг даже самых эффективных лекарственных веществ возникает естественная преграда в виде гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Это свойство ГЭБ связано с его структурой, состоящей из мембраны клеток эндотелия, периваскулярной базальной мембраны, а также мембраны глиальных клеток, окружающих сосуды [202]. Эндотелиальные клетки капилляров и сосудистого сплетения желудочков мозга благодаря трансмембранным белкам плотно «спаяны», что тормозит диффузию, целлюлярную, парацеллюлярную фильтрацию и пиноцитоз. Более того, наличие «обратного очистительного транспорта» Р-гликопротеином (Pgp) также создает надежную преграду для проникновения в мозг высокомолекулярных гидрофильных и липофильных веществ. Pgp, функционируя как АТФ-зависимый насос, выбрасывает липофильные молекулы из эндотелиальных клеток, что препятствует их прохождению и поступлению в мозг [367, 432].

Было установлено, что доставку в мозг ЛВ, не способных преодолевать ГЭБ, можно осуществить с помощью коллоидных систем доставки на основе полибутилцианоакрилатных (ПБЦА) наночастиц (НЧ), поверхность которых модифицирована полисорбатом 80 (ПС-80). С помощью указанного носителя, был доставлен в мозг гексапептид - даларгин, аммониевое соединение - прозерин, а

также лоперамид и доксорубин — вещества, неспособные преодолеть ГЭБ, так как являются субстратом Р-гликопротеина [189, 190, 192, 272, 315, 319]. В дальнейшем ПБЦА наночастицы, покрытые ПС-80, обеспечили доставку в головной мозг макромолекулярных веществ — белков с нейротрофической активностью: фактора роста нервов и рекомбинантного эритропоэтина человека. Фармакологические тесты в эксперименте подтвердили факт поступления этих веществ в мозг с помощью наночастиц, в то время как вещества без НЧ такого действия не оказывали [30,34].

Существуют весомые доказательства того, что ПБЦА наночастицы транспортируют вещества через ГЭБ с помощью различных механизмов [31, 33, 55, 56, 62]:

1. Непосредственным взаимодействием НЧ с мембранами эндотелиальных клеток капилляров мозга, неспецифическим или рецептор-опосредованным эндоцитозом

2. Ингибированием АТФ-зависимых трансмембранных белков, например, Р-gp, тормозящих транспорт субстратов в эндотелиальные клетки сосудов мозга.

3. Токсическим воздействием, вызывающим неспецифические нарушения проницаемости ГЭБ: повышение проницаемости мембран эндотелия капилляров мозга и/или ослабление межклеточных контактов

4. Повышением градиента концентрации кровь-мозг, возможной при увеличении концентрации ЛВ в крови

Установлено, что ПБЦА НЧ, модифицированные ПС—80, ассимилируются эндотелиальными клетками капилляров мозга в результате рецептор-опосредованного эндоцитоза. Edward J. Kreuter с соавторами (2002) установили, что полисорбат-80 способствует абсорбции на поверхности ПБЦА НЧ белков плазмы — аполипопротеинов Е и В [316]. Эти результаты выдвинули предположение о том, что НЧ проникают в мозг в результате рецептор-опосредованного эндоцитоза, как результат взаимодействия этих белков с рецепторами к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), сосредоточенными в мембранах эндотелиальных клеток капилляров мозга. Они принимают НЧ за

липопротеины низкой плотности, поступающие в мозг из крови. Внутри эндотелиальной клетки частица подвергается распаду, а выделенное ЛВ диффундирует через мембрану клетки в межклеточное пространство.

Например, установлено что феназепам, включенный в матрикс ПБЦА-наночастиц, покрытых сурфактантом, при парентеральном введении сохраняет высокую анксиолитическую, антиагрессивную и противосудорожную активность, при резком снижении его побочных реакций, связанных с моторными функциями (седативный и миорелаксанта́ный). Выявлено также отсутствие проявлений синдрома отмены после прекращения длительного введения вещества [150].

В соответствии с правилом фармакокинетики, количество поступающего в мозг ЛВ может возрастать и при увеличении его концентрации и/или времени циркуляции в крови [432]. При применении ПБЦА НЧ, модифицированных ПС-80, подобная закономерность не наблюдалась. Фармакокинетическое исследование наносомальной формы доксорубицина [272], а также исследование влияния ПС-80 на распределение НЧ [195, 225] показали, что эффективность этого ПАВ, как «стелс-агента», незначительна. Модификация ПБЦА НЧ полисорбатом способствовала небольшому повышению концентрации доксорубицина в плазме. Выявлено, что концентрация в мозге доксорубицина при введении его в составе липидных НЧ, не превышает 0,25% от дозы, в то время как ПБЦА НЧ, покрытые полисорбатом, доставляют в мозг 1% дозы доксорубицина и поддерживают этот уровень в течение 2 ч [435]. Таким образом, эффективность носителей определяется не только и даже не столько продолжительностью циркуляции в крови и достигнутыми высокими концентрациями в плазме, сколько возможностью контакта частицы с клеточными мембранами, которая, в свою очередь, зависит от структуры поверхности НЧ и ее модифицирующего агента. Но выраженный эффект полисорбата в случае ПБЦА НЧ — 60-кратное увеличение концентрации доксорубицина в мозге не может быть обосновано небольшим повышением градиента концентраций в системе кровь-мозг. Возможен неизвестный пока другой механизм транспорта.

### 1.7.3 Проницаемость гематоэнцефалического барьера для противозэпилептических препаратов

В настоящее время считается доказанным, что существует «петля патологической обратной связи между судорогами и степенью проницаемости ГЭБ» [323]: судорожная активность увеличивает проницаемость ГЭБ, а нарушение барьера в свою очередь усиливают судороги [38]. Все это, как доказано на моделях электрически-вызванных судорог, зависят от продолжительности и выраженности судорожной активности. Известно, что, несмотря на тотальное повышение проницаемости ГЭБ, особенно при ЭС, все же возможно формирование в эпилептогенных тканях отдельных, локальных очагов со сниженной проницаемостью барьера для ПЭП [323, 436]

Это явилось весомым аргументом в пользу предположения о том, что в основе фармакорезистентности лежат подобные неселективные механизмы.

Одним из основных доказательств участия Р-гликопротеина в возникновении фармакорезистентности является обнаружение повышения (до 1000 раз) экспрессии Р-gp и других транспортеров – белков множественной лекарственной устойчивости (multidrug resistance proteins – MDR) в головном мозге пациентов с эпилепсией и, особенно в очаге эпилепсии [285]. Количество их повышается не только на мембране клеток эндотелия капилляров головного мозга, но и на клетках мозга – астроцитах.

В полном соответствии с этим в исследованиях головного мозга пациентов с фармакорезистентной эпилепсией была выявлена сниженная концентрация различных ПЭП в головном мозге [335, 336]. При этом концентрация ЛВ в очаге эпилепсии может быть существенно ниже по сравнению с их содержанием в цереброспинальной жидкости. Такой эффект был показан для ламотриджина, левитирацетама, карбамазепина и его активного метаболита 10-гидроксикарбазепина [378].

### **Заключение**

Проведение широкомасштабных эпидемиологических исследований в России с анализом региональной, возрастной и половой особенностей

распространенности заболевания, выявление труднокурабельных, фармакорезистентных форм заболевания, совершенствование и широкое использование современных методов диагностики, разработка и внедрение оптимальных подходов к рациональной терапии, внедрение в структуру ПМСП разработанных стандартов лечения эпилепсии должны стать основными направлениями научных исследований.

Имеет приоритетное значение на практике более широкое применение новых ПЭП с инновационными механизмами действия на патогенетические «мишени» эпилепсии. Актуально их назначение не только в качестве дополнительной терапии фармакорезистентных форм эпилепсии, но и на ранних стадиях в качестве базисной терапии, особенно при неэффективности лечения базисными ПЭП и «псевдорезистентности».

Углубленное экспериментальное изучение процессов эпилептогенеза с применением современных нейробиохимических, физиологических, иммунологических, генетических, математических и нейровизуализационных методов исследования является одним из основных направлений достижения успеха. Важное значение при этом имеет идентификация новых патогенетических звеньев эпилептического процесса с определением «таргетных мишеней» для фармакотерапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### ГЛАВА 2. Результаты клинических исследований

#### 2.1 Материал и методы

Последние десятилетия XX и начало XXI века ознаменовались бурным развитием эпилептологии. Описаны новые эпилептические синдромы, в стадии клинических и преклинических испытаний находятся десятки новых противозэпилептических препаратов, стремительно совершенствуются методы структурной и функциональной нейровизуализации, что позволило, в первую очередь, с большей эффективностью отбирать пациентов для хирургического лечения эпилепсии. Тем не менее, проблема помощи взрослым больным с фокальной фармакорезистентной эпилепсией не до конца решена.

##### 2.1.1 Общее количество обследованных больных

Настоящее исследование является сравнительным проспективным наблюдательным клиничко-нейрофизиологическим исследованием, выполненным на базах клиники кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; Межклубного кабинета пароксизмальных состояний Центрального Административного Округа (ЦАО) г.Москвы и медицинского центра «НЕВРОМЕД».

Из общего количества (n=1815) наблюдаемых в период с 2011 по 2019 годы пациентов с различными формами эпилепсии (1500 человек из ЦАО; 150 человек - из клиники кафедры; 165 человек - из медицинского центра «НЕВРОМЕД»), отбирались 910 пациентов в возрасте 18-70 и более лет с верифицированным диагнозом эпилепсии различной этиологии: структурные, посттравматические, инфекционные, метаболические, неизвестные, генетические и др. (классификация ILAE 2017г )

Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 4-5 лет и включало 2-4 осмотра в год с кратностью 1 раз в 3-6 месяцев.

*Критерии включения:*

1. Верифицированный диагноз фокальной эпилепсии (по классификации ILAE, 2017)
2. Мужчины и женщины в возрасте 18-70 лет и старше
3. Наличие за 28 предыдущих дней не менее 4 эпилептических приступов и отсутствие приступа не более 21 дня.

*Критерии исключения:*

1. Возраст менее 18 лет
2. Неэпилептические приступы
3. Тяжелые сопутствующие заболевания
4. Сопутствующая терапия средствами, оказывающими существенное влияние на противоэпилептическую терапию
5. Беременность и лактация
6. Острые формы инфекционных заболеваний и 1 месяц после выздоровления
7. Психосоматические заболеваниями в стадии обострения
8. Серийное протекание приступов и эпилептический статус
9. Нарушение режима и приверженности лечению

Больных, впервые обратившихся к врачу по поводу эпилепсии, было 723 человека (79,4%), неэффективно леченых, требующих оптимизации лечения –172 человека (19%) и имеющих срыв (рецидив) после удовлетворительного предварительного лечения – 15 человек (1,6%). Все диагнозы были клинически верифицированы согласно классификации 2017года.

#### 2.1.2 Общая оценка неврологического статуса

Клинический неврологический осмотр проводился по общепринятой методике (Гусев Е.И. и др.,1988) и включал подробный сбор анамнеза, оценку клинической картины, динамики развития заболевания, а также детальный анализ соматического, неврологического статуса [91]. Неврологическая очаговая симптоматика была установлена у 82 больных (9 %) в виде мелкокоразмашистого нистагма – 20 случаев, неустойчивости в позе Ромберга –30 случаев, интенционного тремора при проведении пальце-носовой пробы–25 случаев,

головокружений – 6 случаев, симптома Бабинского – 5 случаев, рефлекса орального автоматизма -10 случаев, право/левостороннего гемипареза (4 балла) -2 случая.

### 2.1.3 План клинического исследования

Из 1815 пациентов отобраны 910 пациентов с фокальной эпилепсией, которым была назначена стартовая монотерапия для обратившихся впервые (723 пациента), и дуотерапия при неэффективности и/или срыве предварительно проведенной монотерапии (187 пациентов).

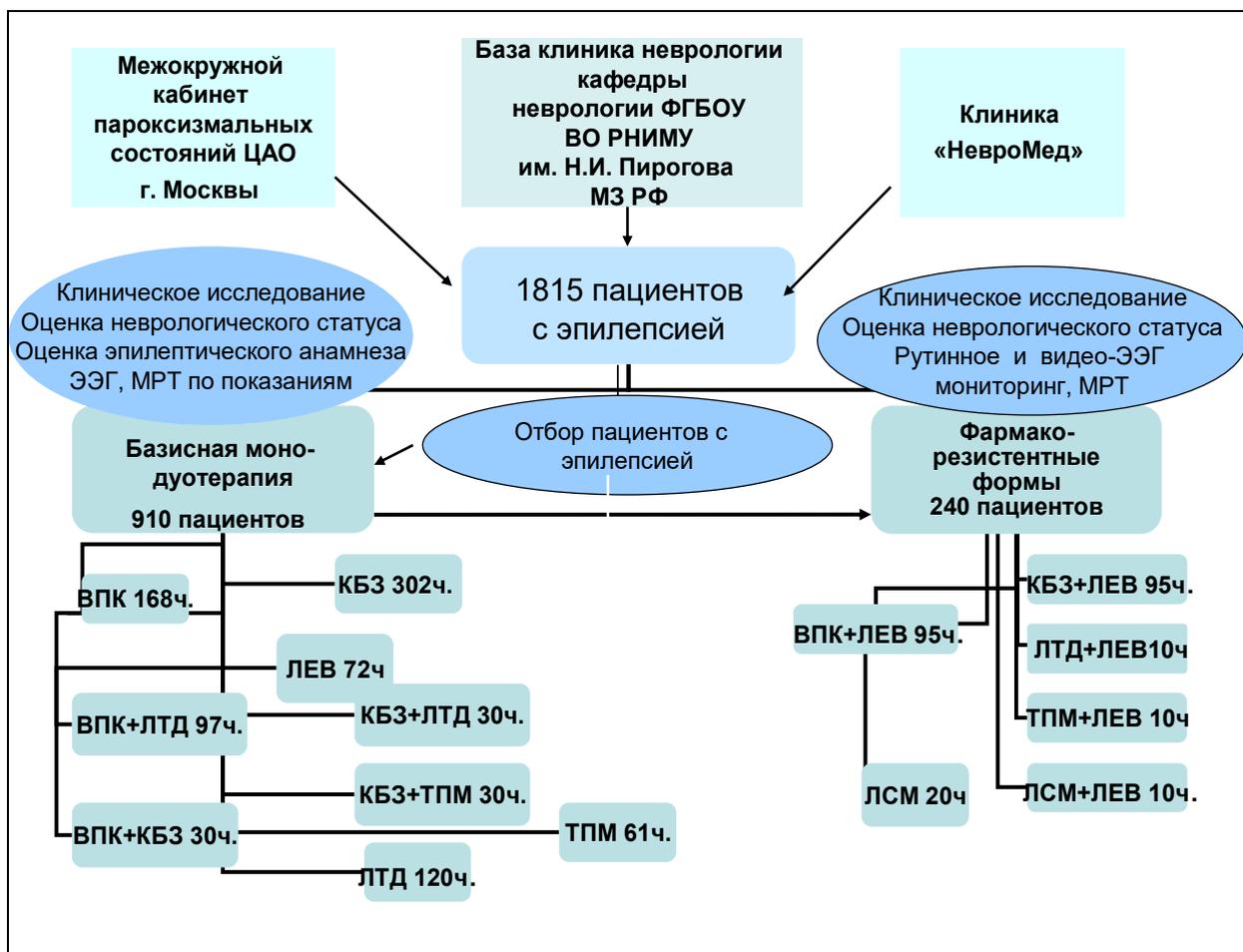


Рисунок 2.1. Дизайн клинического исследования

Для дальнейшего обследования были отобраны лица, относящиеся к группе труднокурабельных, фармакорезистентных эпилепсий (ФРЭ), с применением электронейрофизиологических, нейровизуализационных методов обследования и более интенсивного лечения (рис.2.1).

Таким образом, у всех пациентов была проведена оценка анамнеза, неврологического статуса, результатов инструментальных методов обследования. Классифицировали приступы на основании новой международной классификации (ILAE, 2017), при анализе анамнеза, клинических данных и формы эпилепсии.

#### 2.1.4 Оценка анамнеза заболевания пациентов с эпилепсией

2.1.4.1 Клинические характеристики: оценивали отягощенный семейный анамнез по эпилепсии; отягощенный перинатальный анамнез; наличие или отсутствие фебрильных судорог; нарушение психомоторного развития до дебюта заболевания; частоту, хронологическую приуроченность эпилептических приступов, особенности постиктального и интериктального периодов.

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

Противоэпилептическая терапия этих лиц инициировалась с 2012 года со стартовой моно- и дуотерапией, с учетом всех соответствующих показаний и противопоказаний и на основании отечественных и международных рекомендаций.

В выборе стартовой терапии мы учитывали тип припадков, дебют, продолжительность заболевания, пол, возраст, и этиологию эпилепсии.

2.1.4.2 Основные характеристики пациентов и этиологические варианты эпилепсии

*Выделяли следующие типы эпилепсии в соответствии с этиологией заболевания*

- Посттравматическую эпилепсию
- Постинсультную эпилепсию
- Эпилепсию при объемных образованиях головного мозга
- Эпилепсию при хронической ишемии мозга

- Алкогольную эпилепсию
- Постинфекционную эпилепсию
- Неуточненную эпилепсию
- Эпилепсию, как следствие перинатальной патологии
- Генетическую (идиопатическую) эпилепсию

#### 2.1.4.3 Оценка частоты приступов

Количественная оценка частоты эпилептических приступов была следующей: очень редкие –  $\leq 1$  приступа в год; редкие – несколько приступов в год; частые – несколько приступов в месяц; очень частые – ежедневные или несколько раз в неделю. Наши пациенты в основном, что связано с критериями отбора, были в группе с частыми приступами, имея в среднем  $11 \pm 4$  приступа за 28 расчетных дней. Только 118 пациентов (13%) в анамнезе имели очень частые (почти ежедневные) и 14 пациентов (1,4%) редкие приступы.

#### 2.1.4.4 Распределение пациентов в зависимости от характера приступов

Учитывали тип аур, автоматизмов, циркадных приоритетов.

- по типу аур выделяли следующие формы: вегетативные, соматосенсорные, зрительные, вкусовые, обонятельные, слуховые, психические, брюшные
- по типу автоматизмов: амбулаторные, мимические, жестовые, ороалиментарные, речевые
- по циркадным приоритетам возникновения приступов: при бодрствовании, при засыпании, после пробуждения, во сне, без связи по времени и др.

#### 2.1.4.5 Эффективность лечения оценивалась по:

- Суммарному количеству эпилептических приступов до и после 12 месячной комплексной терапии (в пересчете на 28 дней)
- Динамике абсолютного и относительного количества и процентного изменения эпилептических приступов на фоне курсовой терапии ПЭП

- Распределению больных по уровню снижения приступов; что оценивалось по следующим параметрам: аггравация, отсутствие эффекта, снижение приступов на 25%, 50%, 75%, полный контроль над приступами (ремиссия) за 1 год
- Динамике ЭЭГ паттернов
- Удержанию терапии, приема соответствующего препарата в течение 5 лет наблюдения

## 2.1.5 Инструментальные исследования

### 2.1.5.1 Рутинное ЭЭГ-исследование

Рутинное ЭЭГ-исследование проводилось по стандартной международной системе «10-20» в состоянии активного, пассивного бодрствования, с проведением пробы с гипервентиляцией и фотостимуляцией на частотах 3, 6, 10, 15, 20, 25 Гц. Запись проводили в течение 20 мин. Электроэнцефалографическими характеристиками рутинной ЭЭГ до и после лечения были:

- ЭЭГ без выявления эпилептиформной активности
- Острая волна
- Острая медленная волна
- Спайк
- Полиспайки
- Замедление основной активности фоновой записи
- Фокусы эпилептиформной активности: лобный фокус, теменной фокус, височный фокус, затылочный фокус, лобно-височный фокус, два фокуса эпилептиформной активности.
- Феномен вторичной билатеральной синхронизации
- Генерализованные эпилептиформные разряды

### 2.1.5.2 Видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭЭГ)

Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился по стандартной международной системе «10-20» в состоянии активного, пассивного бодрствования, перед засыпанием и после пробуждения с проведением функциональных проб, в

течение сна. Запись ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинг проводились на высококласном оборудовании компании «Grass Grass Technologies, an Astro-Med, Inc.» (США) и аппарате «Энцефалан– ЭЭГР – 19/26» (фирмы «Медиком МТД», Таганрог, Россия) в специально оборудованных палатах. в состоянии бодрствования и ночного сна, с проведением пробы с гипервентиляцией и фотостимуляцией на частотах 3, 6, 10, 15, 20, 25 Гц, продолжительностью записи 12 -24 часа

ВЭЭГ-мониторинг также проводился: до начала лечения и в динамике после курсовой терапии.

### 2.1.5.3 Методы нейровизуализации

Задачами МРТ обследования пациентов явились определение локализации и характера патологии головного мозга, требующей обоснованного и адекватного состоянию лечения, а также оказание помощи в формулировке этиологического и синдромологического диагноза.

Таким образом, нейровизуализационные методы подтверждали диагноз, установленный на основании анамнеза жизни, жалоб пациента, истории заболевания; неврологического осмотра и оценки результатов регистрации биоэлектрической активности коры головного мозга.

МРТ по сравнению с компьютерной томографией (КТ) обладает большей валидностью.

Согласно рекомендациям Международной Противозепилептической Лиги проведение МРТ назначают пациентам при:

- клинических или ЭЭГ- признаках фокального начала приступов независимо от возраста
- типах приступов, трудно классифицируемых
- неконтролируемых приступах с применением ПЭП первого и второго выбора
- признаках фокального неврологического или нейропсихологического дефицита

- рецидивах после успешного раннего лечения (новые приступы, учащение приступов, смена их характера и др.)
- продолжении приступов на фоне нормальной первоначальной МРТ
- решении о целесообразности оперативного лечения (повторная МРТ как часть предхирургического обследования)

МРТ–исследование проводилось по показаниям для уточнения диагноза у первичных больных и у всех лиц с фармакорезистентной эпилепсией. Магнитно-резонансная томография проводилась с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Tesla. Для выявления структурных изменений в головном мозге пациентам магнитно-резонансная томография проводилась - в режимах T1, T2, режим FLAIR.

Высокое разрешение с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла, обеспечивая более высокий контраст тканей, позволял более четко и детально визуализировать дифференциацию серого и белого вещества. Обследование проводилось с толщиной среза не более 2 мм и включало трехмерную анатомическую T1-взвешенную импульсную последовательность с возможностью трехмерной реконструкции в последующем с целью выявления мельчайших аномалий в структурах головного мозга (кортикальные дисплазии и т.д.). При первичном сборе данных сканирование проводилось в основном в двух плоскостях.

Характерные патоморфологические изменения, выявляемые нами при эпилептологическом сканировании, были разнообразны и зависели, как от возраста, пола, этиологии заболевания, так и типа эпилептического припадка.

Определялись следующие структурные изменения головного мозга у пациентов с резистентной эпилепсией: кистозные изменения, мезиальный темпоральный склероз, гиппокампальный склероз, фокальные кортикальные дисплазии (ФКД), кистозно-глиозные изменения, пахигирия, нейронные гетеротопии, расширение желудочков головного мозга, рубцовые изменения, аномалии мозолистого тела, туберсы, кавернома, мальформация, атрофия коры головного мозга.

Проводились лабораторные исследования: по показаниям биохимические анализы крови и мочи и определение концентрации препаратов в крови

#### 2.1.6 Методы статистического анализа

При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные представлялись как  $M \pm SD$ , где  $M$  – средняя,  $SD$  – стандартное отклонение при нормальном распределении и как медиана (с 25 и 75 перцентилями) – при ненормальном 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.

Вычислялся также относительный риск попадания в сравниваемые группы по каждой градации факторов риска (признаков) с доверительным 95% интервалом.

Для сравнения нескольких групп по качественному признаку и частоте их значений проводился анализ произвольных сопряженных таблиц при помощи критерия  $\chi^2$  (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.

## 2.2 Результаты клинического исследования основной группы пациентов с эпилепсией в режиме моно и дуотерапии

Основными причинами развития структурных (по классификации 2017 года), или симптоматических (по классификации 1989г) эпилепсий служили приобретенные вследствие травм, воспалительных и сосудистых заболеваний, опухолей и других, в ряде случаев неизвестных причин, повреждения мозга. Нередко у пациентов был отягощен семейный анамнез по эпилепсии, что косвенно свидетельствовало о генетически детерминированной предрасположенности к развитию заболевания. В ряде случаев возникновению структурной эпилепсии способствовало сочетание генетических, предрасполагающих (повреждение головного мозга, или *initial precipitating injury*) и провоцирующих факторов.

### 2.2.1 Распределение пациентов с эпилепсией по полу, возрасту и этиологии

Из 1815 пациентов с эпилепсией было отобрано 910 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет и более с подтвержденным диагнозом фокальной эпилепсии с учетом критерия включения и исключения для дальнейшего более углубленного клинико-нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований. Когорту составляли 519 (57%) мужчин, 391 (43%) – женщин (табл.2.1).

Из 910 пациентов с эпилепсией основную группу составили 360 пациентов (39,6%) с посттравматической эпилепсией (ПТЭ): из них 239 (66,4%) мужчин, 121 (33,6%) – женщин; средний возраст у них составлял -  $51,66 \pm 31,18$  лет. В группах постинсультной эпилепсии (ПИЭ) - было 50 пациентов (5,5%), а при хронической ишемии мозга (ЭХИМ) - 66 пациентов (7,25%). В них преобладали лица пожилого возраста 70 лет и старше. В том числе: в группе ПИЭ (средний возраст -  $68,14 \pm 11,34$  лет) 32 (64%) больных мужского и 18 (36%) женского пола; в группе ЭХИМ (средний возраст -  $75,44 \pm 8,50$  года) 32 (48,5%) мужчин и 34 (51,5%) женщин. 45 пациентов (5%) (средний возраст -  $52,21 \pm 17,08$  года) наблюдались с диагнозом эпилепсия при объемных образованиях головного мозга; среди них мужчин было - 25 (55,5%), женщин - 20 (44,5%).

В группе из 242 больных (26,6%) с диагнозом неуточненные (по старой классификации - криптогенные) эпилепсии (НЭ), когда причина эпилепсии неизвестна, преобладала возрастная группа – от 18 до 49 лет. Средний возраст пациентов в группе с НЭ составил  $42,42 \pm 24,29$  года, в том числе пациентов мужского пола было 105 (43,4%), женского - 137 (56,6%). В группе больных с диагнозом последствия перинатальной патологии (ППП) – было 48 пациентов (5,27%), 41 из них относились к возрастной группе – 18-39 лет (средний возраст у них составлял  $26,05 \pm 6,10$  лет), из них 28 (58,3%) были лицами мужского пола, 20 (41,7%) - женского.

У 75 пациентов (8,24%), в том числе у 41 мужчин (54,6%) и 34 (45,4%) женщин (45,6%), со средним возрастом  $31,65 \pm 11,91$  лет, была диагностирована генетическая форма (ГФЭ) эпилепсии,

Среди больных была выделена группа из 12 пациентов (1,32%) с постинфекционной эпилепсией (ПИФЭ), 7 мужчин (58,3%) и 5 (41,7%) женщин, у которых развитие фокальных эпилепсий стало следствием конкретных инфекционных заболеваний. Оценивались состояния, которые являлись прямым следствием конкретного инфекционного заболевания, но не приступы, возникающие в остром периоде инфекции. У 12 больных (1,32%) развилась на фоне хронического алкоголизма – алкогольная эпилепсия (АЭ) из них было 10 мужчин (83,4%) и 2-е женщины (1,6%).

Таблица 2.1. Пол и возраст пациентов с эпилепсией в группах, сформированных по этиологическому принципу

№ группы	Эпилепсия	Возраст (лет)	ПОЛ		Всего	Распределение
	Этиология	M $\pm$ SD	Мужчины	Женщины	n	%
1.	Посттравматическая эпилепсия	$51,66 \pm 31,18$	239 (66,4%)	121 (33,8%)	360 (100%)	39,6%
2.	Постинсультная эпилепсия	$68,14 \pm 11,34$	32 (65%)	18 (35%)	50 (100%)	5,5%

3.	Эпилепсия при объемных образованиях ГМ	52,21± 17,08	25 (55,5%)	20 44,5%)	45 (100%)	5 %
4.	Эпилепсия при хронической ишемии мозга	75,44± 8,50	32 (48,5%)	34 (51,5%)	66 (100%)	7,2%
5.	Алкогольная эпилепсия	49,64± 18,00	10 (83,4%)	2 (1,6%)	12 (100%)	1,3%
6.	Постинфекционная эпилепсия	53,00± 12,47	7 (58,3%)	5 (41,6%)	12 (100%)	1,3%
7.	Неуточненная эпилепсия	42,42± 24,29	105 (43,4%)	137 (56,6%)	242 (100%)	26,6%
8.	Последствия перинатальной патологии	26,05± 6,10	28 (58,3%)	20 (41,7%)	48 (100%)	5,3%
9.	Генетическая/идиопатическая эпилепсия	31,65± 11,91	41 (54,6%)	34 (45,4%)	75 (100%)	8,2%
	Все группы	45,68± 19,91	519 (57%)	391 (43%)	910 (100%)	(100%)
Р - значения для различных групп по этиологии †			1,4 =0,004 1,7= 0,000005 2,7=0,007 4,5 =0,05 5,7 =0,01 7,9 =0,04	1,4 = 0,004 1,7=0,000005 2,7 =0,007 4,5 =0,05 5,7 =0,011 7,9= 0,04		

Примечание: †– достоверность различий между группами по частоте выявления признака (точный критерий Фишера)

Таким образом, 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. В группе с посттравматической эпилепсией было статистически достоверно больше мужчин, а с неуточненной эпилепсией – женщин (табл. 2.1).

## 2.2.2 Распределение пациентов по назначенной терапии

Все 910 пациентов с эпилепсией получали базисную моно- и дуотерапию, в том числе: препараты вальпроевой кислоты (ВПК)-168, вальпроевую кислоту с

ламотриджином (ВПК+ЛТД)-97, вальпроевую кислоту с карбамазепином (ВПК+КБЗ)-30; карбамазепин (КБЗ)-302, карбамазепин с ламотриджином (КБЗ+ЛТД)-30, карбамазепин с топираматом (КБЗ+ТПМ)-30; топирамат (ТПМ-61), ламотриджин (ЛТД)-120 и леветирацетам (ЛЕВ)-72 пациента.

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.2.1).

Дозы базисных ПЭП, применяемые в моно- и дуотерапии у пациентов были следующими: Вальпроевой кислоты: 1000мг; 1500мг; 2000мг; Карбамазепина: 800мг; 1200мг; 1800мг; Ламотриджина:100мг; 200мг; 300мг, 400; Топирамата:150мг; 200мг; 300мг, Леветирацетама: 1000мг; 3000мг.

Распределение пациентов (n=723) по этиологии, которым были назначены базисные противоэпилептические препараты (ПЭП) в монотерапии представлены в таблице 2.2.

Из 723 больных, получающих монотерапию базисную противоэпилептическую терапию, у 168 (23,24%) пациентов базисным ПЭП были препараты вальпроевой кислоты (ВПК), у 302 (41,77%) – карбамазепин (КБЗ), у 120 (16,63%)– ламотриджин (ЛТД), у 61 (8,4%) – топирамат (ТПМ), у 72 (9,96%)– леветирацетам (ЛЕВ).

При посттравматических, постинсультных эпилепсиях и объемных образованиях головного мозга почти в половине случаев назначался КБЗ: 51,1%; 44,7%; 50%, соответственно. Однако при хронической ишемии головного мозга он назначался вдвое реже (27,7%). Это было связано, очевидно, с достаточно высоким средним возрастом этих лиц.

При последствиях перинатальной патологии и генетической форме эпилепсии карбамазепин назначался еще реже: в 23,5% и 18,5% случаев.

Вальпроевая кислота в большей степени, чем при других этиологических формах назначалась при метаболической (ишемической) эпилепсии (43,1%) и генетической идиопатической (37%). При неуточненной эпилепсии, где превалировало количество женщин, 21,3% пациенткам назначался ламотриджин.

Леветирацетам в 3-5 раз чаще и статистически достоверно назначался пациентам с последствиями перинатальной патологии и генетическими формами эпилепсий, имеющими более молодой возраст. Назначение топирамата было равнозначным во всех этиологических группах (табл.2.2).

Таблица 2.2. Распределение больных с эпилепсиями по этиологии и по базисным ПЭП в режиме монотерапии

Этиология	ВПК n (% от всех ПЭП)	ВПК % по этиологии	КБЗ n (% от всех ПЭП)	КБЗ % по этиологии	ЛТД n (% от всех ПЭП)	ЛТД % по этиологии	ТПМ n (% от всех ПЭП)	ТПМ % по этиологии	ЛЕВ n (% от всех ПЭП)	ЛЕВ % по этиологии	Итого n
Посттравматические эпилепсии	48 (18,2%)	28,6%	137 ( 51,1%)	45,4%	41 (15,53%)	34,2%	24 (9,1%)	39,3%	14 (5,3%)*	19,4%	264 (100%)
Постинсультные эпилепсии	12 (25,5%)	7,1%	21 ( 44,7%)	6,95%	7 (14,9%)	5,8%	7 (14,9%)	11,5%	0 (0%)*	0%	47 (100%)
Эпилепсии при объемных образованиях ГМ	9 (23,4%)	5,4%	19 ( 50,0%)	6,24%	5 (13,2%)	4,2%	3 (7,89%)	4,9%	2 (5,26%)*	2,8%	38 (100%)
Эпилепсии при хронической ишемии ГМ	28 (43,1%)	16,7%	18 (27,7%)	5,95%	11 (16,9%)	9,2%	3 (6,62%)	4,9%	5 (7,69%)*	6,9%	65 (100%)
Алкогольная эпилепсия	2 (20,0%)	1,2%	4 (40,0%)	1,32%	1 (10,0%)	0,8%	2 (20,0%)	3,3%	1 (10,0%)*	1,4%	10 (100%)
Постинфекционная эпилепсия	0 ( 0%)	0%	10 ( 83,3%)	3,31%	2 ( 16,7%)	1,7%	0 (0%)	0%	0 (0%)*	0%	12 (100%)
Неуточненная эпилепсия	46 (21,3%)	27,4%	79 (36,5%)	26,2%	46 (21,3%)	38,3%	18 (8,31%)	29,6%	27 (12,5%)*	37,5%	216 (100%)
Последствие перинатальной патологии	3 (17,6%)	1,8%	4 (23,5%)	1,32%	4 (23,5%)	3,3%	1 (5,31%)	1,6%	5 <b>(29,4%)</b>	6,9%	17 (100%)
Генетическая/или идиопатическая эпилепсия	20 (37,0%)	11,9%	10 (18,5%)	3,31%	3 (5,56%)	2,5%	3 (5,56%)	4,9%	18 <b>(33,3%)</b>	25%	54 (100%)
Всего % по всех ПЭП	168 23,24%	100%	302 41,77%	100%	120 16,63%	100%	61 8,4%	100%	72 (9,96%)	100%	723 100%

\*– различия с назначением ЛЕВ в группах с эпилепсией при перинатальной патологии и генетической эпилепсией статистически достоверно

### 2.2.3 Эффективность лечения эпилепсий базисными противозепилептическими препаратами в режиме монотерапии

Эффективность лечения пациентов ( $n=723$ ) в режиме монотерапии базисными препаратами приведена в таблице 2.3, 2.4. и рисунках 2.2 - 2.4. Кроме распределения характеристик эффективности на градации аггравация, отсутствие эффекта, снижение на  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  и ремиссию, мы условно сгруппировали и оценили, в сумме как низкую эффективность такие параметры, как аггравация, отсутствие эффекта, снижение на  $\geq 25\%$  и как высокую – снижение на  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  и ремиссию. Оценивали 12 месячную эффективность.

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 (табл.2.3).

Так, в результате лечения при оценке эффективности аггравация встречалась у 46 из 723 пациентов (6,3%), при этом она оказалась минимальной при назначении ЛЕВ, у 2 из 72 пациентов (2,8%) и максимальной в случае назначения КБЗ, у 24 из 302 пациентов (7,94%).

У 93 пациентов из 723 (12,9%) лечение оказалось безрезультатным, эффект отсутствовал, количество приступов не изменилось. Этот результат был зафиксирован у 26 из 302 лиц (8,6%), лечившихся КБЗ, но гораздо чаще, в 1,7-1,9 раза, при назначении других ПЭП (табл.2.3). Снижение количества приступов на 25%, 50%.75% достигли, соответственно, 83 (11,5%). 87 (12%), 82 (11,3%) пациентов. Контроль над приступами удалось достичь 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, т.е. различными составляющими эффективности, с учетом анализа таблиц сопряженности с использованием  $\chi^2$ , не установила статистически достоверных различий рядов

распределений изучаемых характеристик между собой ( $\chi^2 = 0,463-6,5$ ,  $p > 0,05$ ) (табл.2.3, рис.2.2, 2.3).

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.2.4, рис.2.4)

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. 2.4, рис. 2.4).

И главным образом, этому способствовало различие в частоте наступления ремиссии, которая оказалась достоверно выше при назначении ЛЕВ.

Таблица 2.3. Эффективность различных противоэпилептических препаратов при базисной монотерапии больных с эпилепсией

Препараты	Эффективность						
	Аггравация	Отсутствие эффекта	Снижение на 25%	Снижение на 50%	Снижение на 75%	Ремиссия	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 п (%) по эффективности	46 (6,3%)	93 (12,9%)	83 (11,5%)	87 (12,0%)	82 (11,3%)	332 (46%)	723 (100%)

Примечание: здесь и на рисунке 2.2

\* – ремиссия статистически достоверно реже, чем при назначении при ЛЕВ

Таблица 2.4. Соотношение высокой ( $\geq 50\%$  снижение) и низкой эффективности ( $< 50\%$  снижение) при монотерапии больных с эпилепсией базисными 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: здесь и на рисунке 2.4.\* – различия в частоте эффективности по сравнению с левитирацетамом статистически достоверно ниже

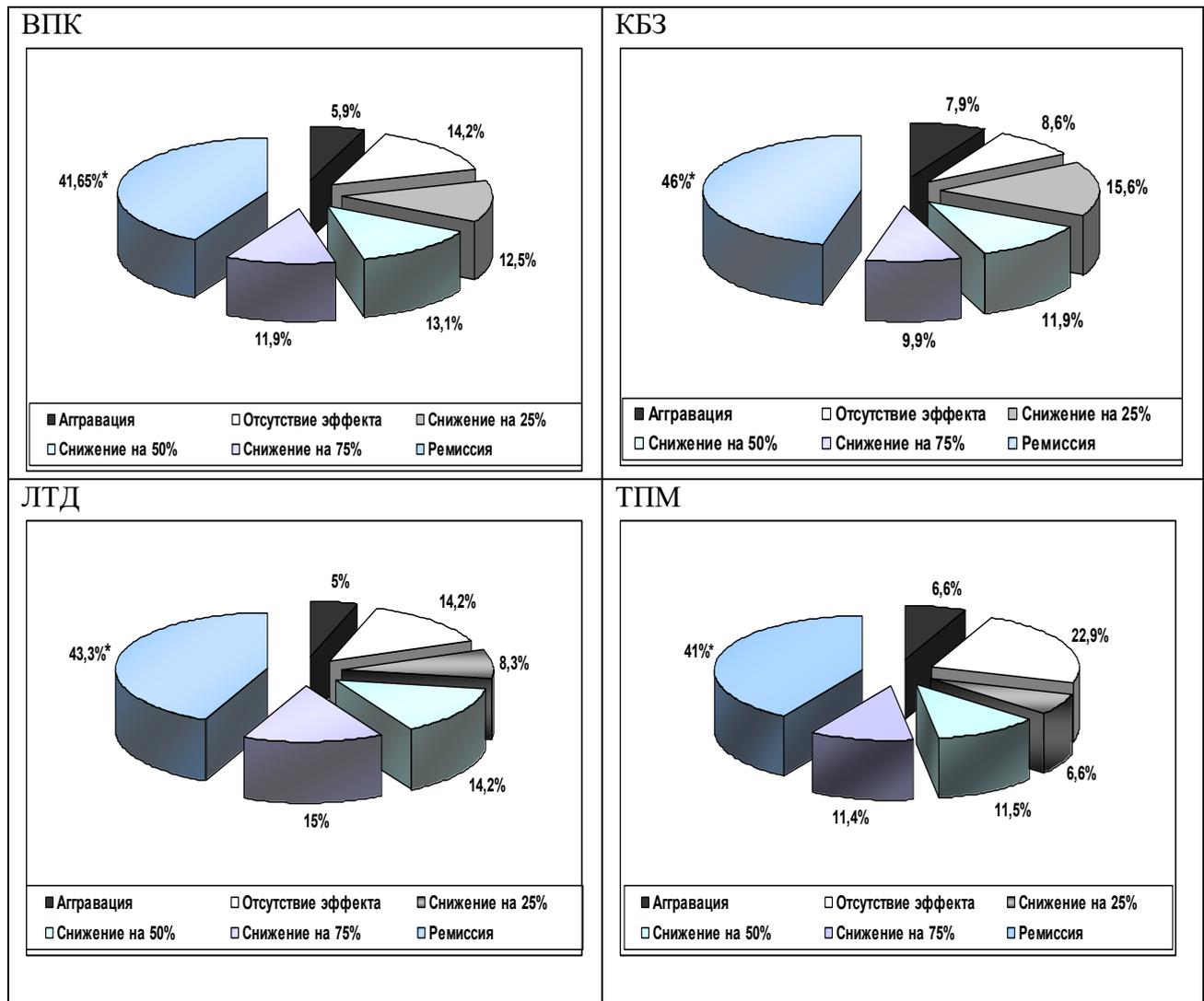


Рисунок 2.2. Эффективность лечения при назначении базовых препаратов: ВПК, КБЗ, ЛТД и ТПМ при базисной монотерапии

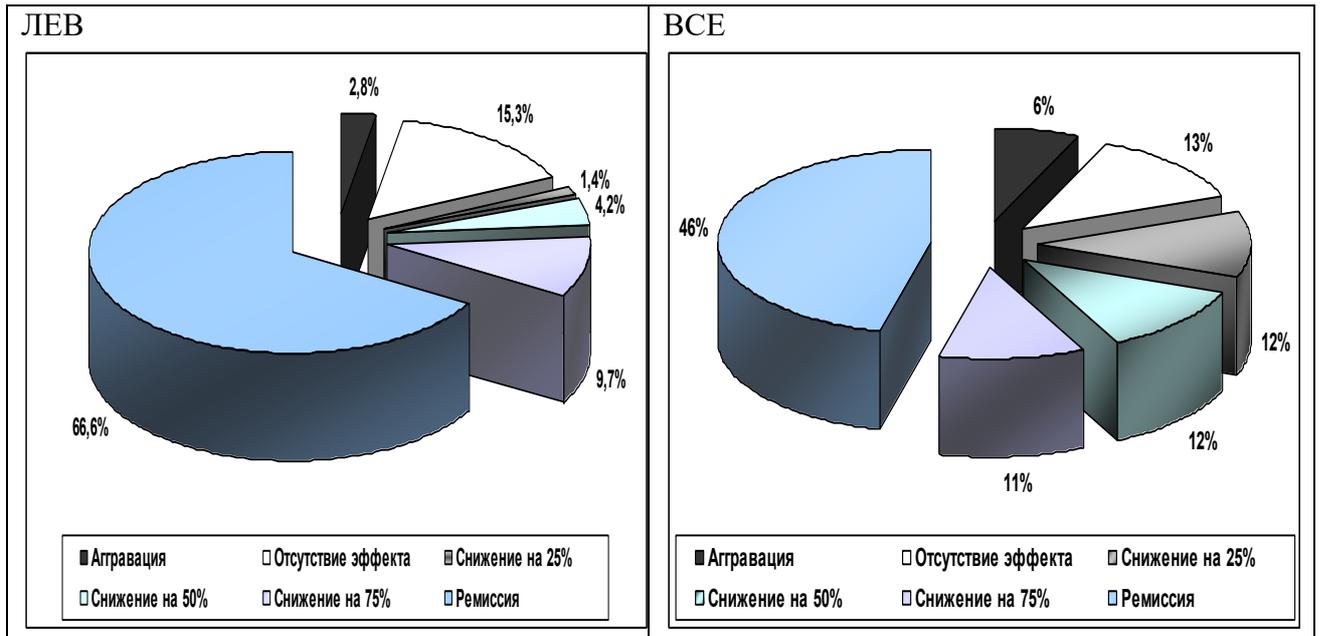


Рисунок 2.3. Эффективность левитирацетама и всех противо-эпилептических препаратов (вместе) при базисной монотерапии эпилепсий

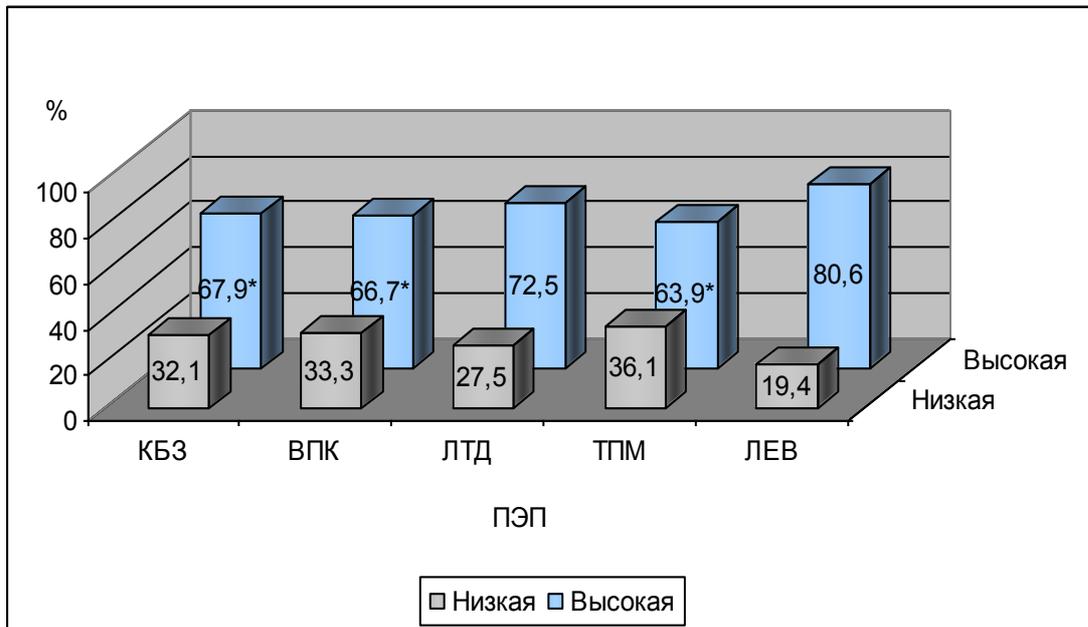


Рисунок 2.4. Соотношение высокой и низкой эффективности при монотерапии базисными ПЭП

\*– различия в частоте эффективности по сравнению с левитирацетамом статистически достоверно ниже

## 2.2.4 Эффективность лечения эпилепсий базисными противоэпилептическими препаратами в режиме дуотерапии

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 (20,5%).

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 во всех четырех случаях: с ВПК, КБЗ, ЛТД, ТПМ (табл. 2.5- 2.12, рис. 2.5-2.12).

Таблица 2.5. Эффективность препаратов вальпроевой кислоты в режиме моно и дуотерапии

Препараты	Эффективность						
	Аггравация	Отсутствие эффекта	Снижение на 25%	Снижение на 50%	Снижение на 75%	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: здесь и на рисунке 2.5*

*\* – 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 контролируруемыми 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.2.5, рис.2.5)

Подобный результат объясняется патогенетическим механизмом взаимодействия различных противоэпилептических препаратов. Сочетание ВПК с КБЗ наряду с синергизмом противоэпилептического действия увеличило и частоту побочных эффектов.

В результате в группе дуотерапии ВПК+ЛТД подавляющее большинство, 86 пациентов из 97 (88,7%), достигли за год  $\geq 50\%$  контроля над приступами (табл.2.6).

Различие в соотношении высокой и низкой эффективности по сравнению с ВПК в режиме монотерапии было незначительным ( $\chi^2 = 0,129$ ,  $p > 0,05$ ) при сочетании ВПК с КБЗ и статистически достоверным ( $\chi^2 = 16,365$ ,  $p < 0,05$ ) при сочетании ВПК с ЛТД (табл.2.6, рис. 2.6.).

Таблица 2.6. Соотношение высокой и низкой эффективности препаратов вальпроевой кислоты в моно- и дуотерапии

Эффективность	Препараты вальпроевой кислоты в моно- и дуотерапии			
	ВПК	ВПК+КБЗ	ВПК+ЛТД	ВСЕ 295 пациентов
Низкая	56 (33,3%)	9 (30%)	11 (11,3%)	76 (25,8%)
Высокая	112 (66,7%)	21 (70%)	86 * (88,7%)	219 (74,2%)
Все	168 (100%)	30 (100%)	97 (100%)	295 (100%)

**Примечание:** здесь и на рисунке 2.6.

\* -различие в соотношении высокой и низкой эффективности по сравнению с ВПК в режиме монотерапии статистически достоверно



		эффекта	на 25%	на 50%	на 75%		число
КБЗ	24 (7,94%)	26 (8,61%)	47 (15,6%)	36 (11,92%)	30 (9,93%)	139 (46,0%)	302 (100%)
КБЗ+ ВПК	3 (10%)	6 (20%)	0 (0%)	3 (10,0%)	3 (10%)	15 (50%)	30 (100%)
КБЗ+ ЛТД	3 (10,0%)	5 (16,6%)	3 (10%)	2 (6,66%)	2 (6,66%)	15 (50,0%)	30 (100%)
КБЗ + ТПМ	4 (13,3%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	6 (20,0%)	1 (3,3%)	14 (46,6%)	30 (100%)
ВСЕ группы	34 (8,7%)	41 (10,5%)	50 (12,8%)	47 (12,3%)	24 (12,0%)	184 (46,9%)	392 (100%)

*Примечание: здесь и на рисунке 2.7. – различия в распределении между группами статистически недостоверны*

Во всех сочетаниях, у половины обследуемых достигался полный контроль над приступами, он составлял 46-50%. Снижение приступов на 50% и более был установлен у 66,7-70% больных (табл.2.8, рис.2.8). Различия групп по частоте качественных признаков методом анализа произвольных таблиц сопряженности не выявил статистически достоверной разницы.

Таблица 2.8. Соотношение высокой и низкой эффективности карбамазепина в моно- и дуотерапии

Эффективность	Карбамазепин в моно- и дуотерапии				
	КБЗ	КБЗ+ВПК	КБЗ+ЛТД	КБЗ+ТПМ	Все
Низкая	97 (32,1%)	9 (30%)	10 (33,3%)	9 (30%)	125 (31,9%)
Высокая	205 (67,9%)	21 (70%)	20 (66,7%)	21 (70%)	267 (68,1%)
ВСЕ	302 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	392 (100%)

*Примечание: различия между группами статистически недостоверны*

Сравнительный анализ с использованием четырехпольной таблицы не выявил различий в соотношении условно низкой и высокой эффективности между группами ( $\chi^2 = 0,021-0,056$ ,  $p > 0,05$ ).

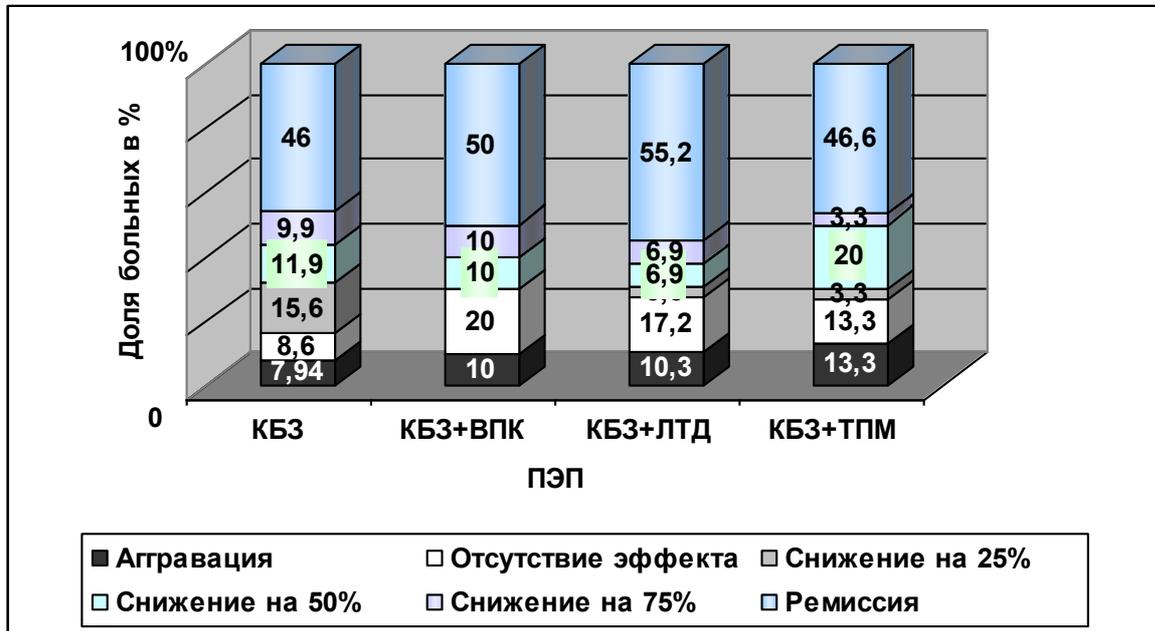


Рисунок 2.7. Эффективность карбамазепина в режиме моно- и дуотерапии

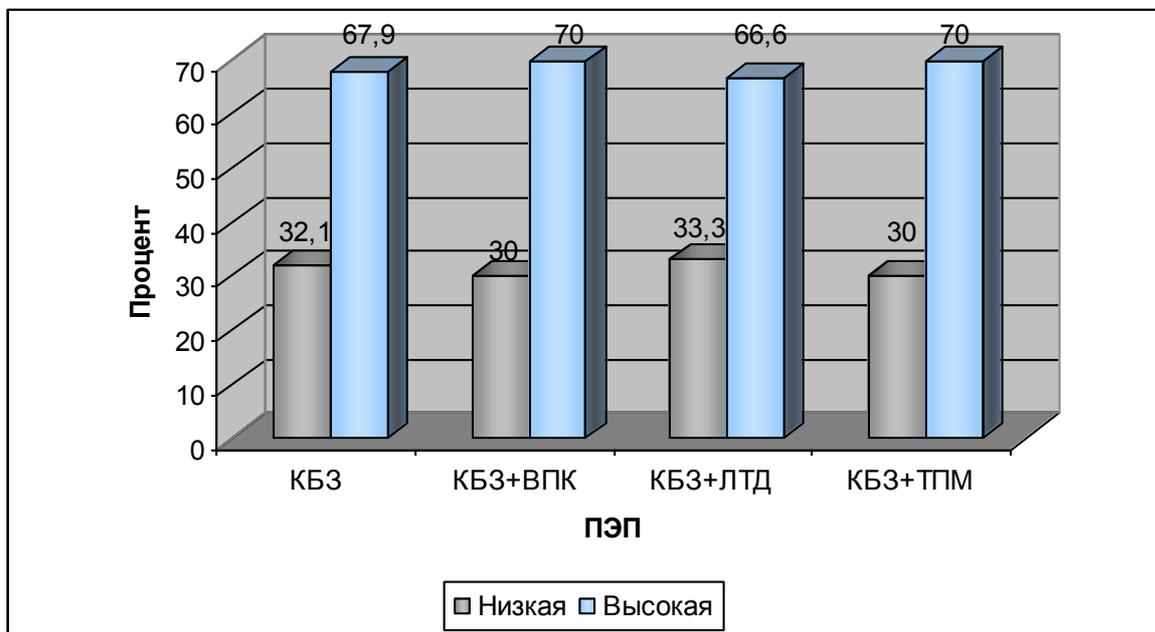


Рисунок 2.8. Соотношение высокой и низкой эффективности карбамазепина в моно- и дуотерапии

Что же касается сравнительной эффективности ЛТД в режиме моно- и дуотерапии, то опять же сочетанное применение с ВПК оказалось более

эффективным, на этот раз и по отношению к монотерапии с ЛТД ( $\chi^2 = 5,108$   $p < 0,05$ ) (табл. 2.9, рис.2.9).

Таблица 2.9. Эффективность ламотриджина в режиме моно и дуотерапии

ПЭП	Эффективность						
	Агgravация	Отсутствие эффекта	Снижение на 25%	Снижение на 50%	Снижение на 75%	Ремиссия	Все:
ЛТД	6 (5%)	17 (14,2%)	10 (8,3%)	17 (14,2%)	18 (15%)	52 (43,3%)	120 (100%)
ЛТД+ ВПК	1 (1%)	6 (6,2%)	4 (4,1%)	10 (10,3%)	19 (19,6%)	57* (58,8%)	97 (100%)
ЛТД+ КБЗ	3 (10,0%)	5 (16,66%)	3 (10%)	2 (6,67%)	2 (6,67%)	15 (50,0%)	30 (100%)
Все	10 (4,05%)	28 (11,3%)	17 (6,9%)	29 (11,7%)	39 (15,79%)	124 (50,2%)	247 (100%)

Примечание: здесь и на рисунке 2.9. \* – различия ЛТД+ВПК в сравнении с ЛТД статистически достоверны

Таблица 2.10. Соотношение высокой и низкой эффективности ламотриджина в моно- и дуотерапии

Эффективность	Ламотриджин в моно- и дуотерапии			
	ЛТД	ЛТД+ВПК	ЛТД+КБЗ	247 пациентов
Низкая	33 (27,5%)	11 (11,3%)	11 (36,6%)	55 (22,3%)
Высокая	87 * (72,5%)	86 (88,7%)	19* (63,4%)	192 (77,7%)
Все	120 (100%)	97 (100%)	30 (100%)	247 (100%)

Примечание: здесь и на рисунке 2.10 \* – различия в соотношении высокой и низкой эффективности по сравнению с ЛТД в комплексе с ВПК статистически достоверны

При оценке же соотношений относительного числа лиц, достигших 50% и более контроля, относящихся к высокой эффективности, сочетание ЛТД+ВПК

оказалась эффективней не только в сравнении с монотерапией с ЛТД ( $\chi^2 = 8,665$   $p < 0,05$ ), но в сравнении с сочетанием ЛТД с КБЗ ( $\chi^2 = 10,262$   $p < 0,05$ ) (рис.2.9)

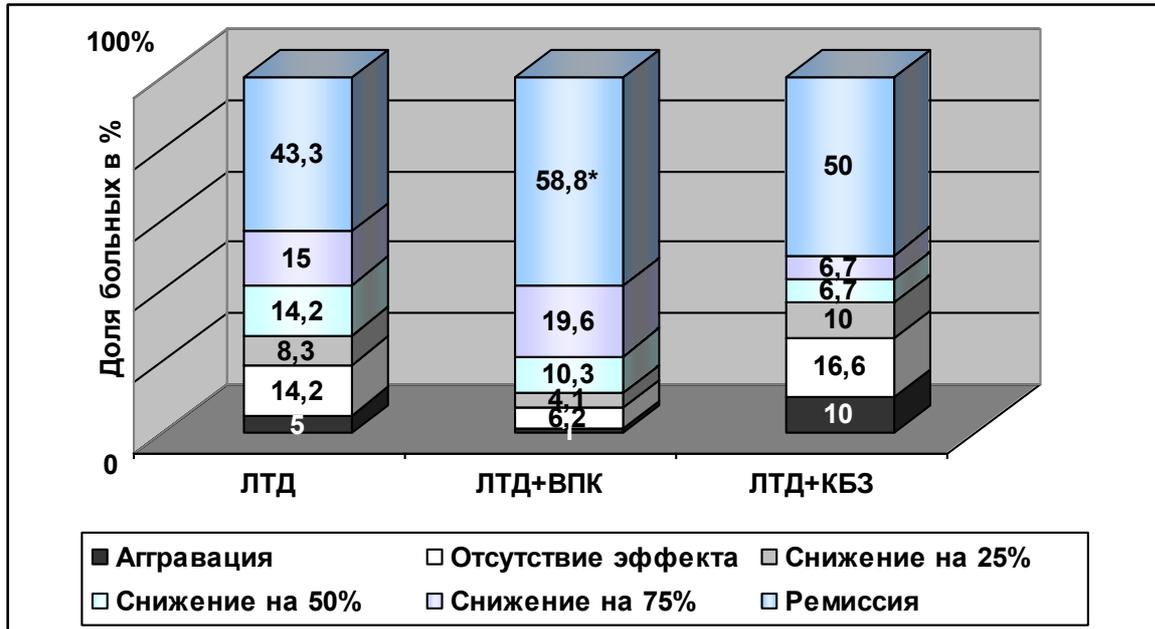


Рисунок 2.9. Эффективность ламотриджина в режиме моно и дуотерапии

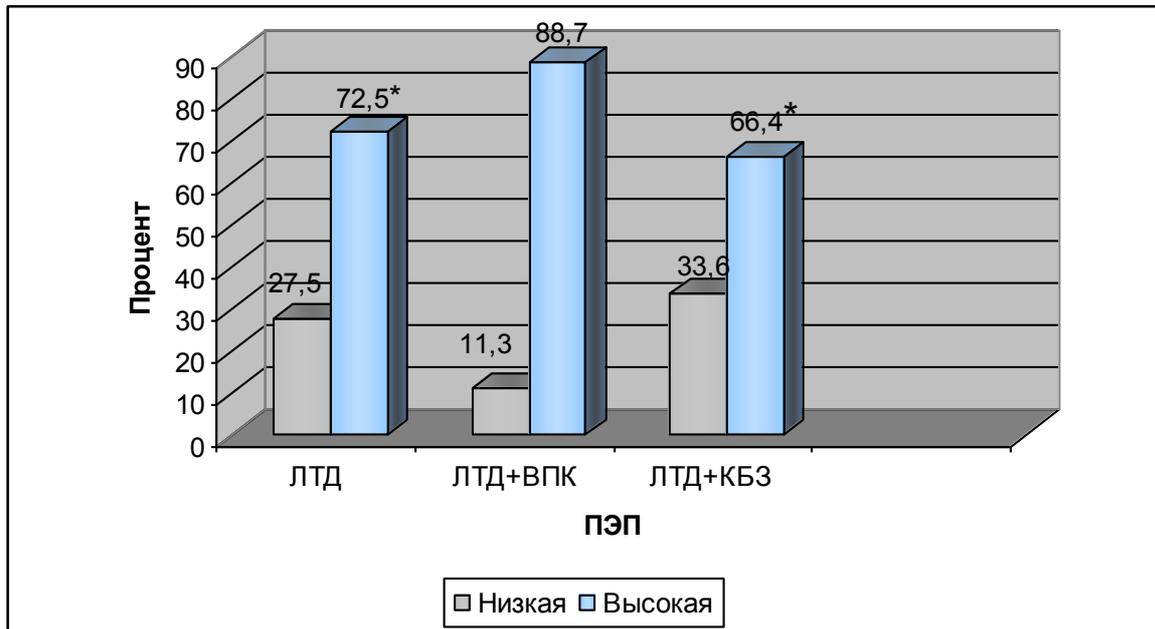


Рисунок 2.10. Соотношение высокой и низкой эффективности ламотриджина в моно- и дуотерапии

При сочетании ТПМ с КБЗ, долю лиц с ремиссией незначительно возросло (табл.2.11, рис.2.11.). Если в группе ТПМ при монотерапии полного контроля над приступами достигли 25 из 61 пациента (41%), то при сочетании с КБЗ их было 14

из 30 (46,6%). Сравнение данных из-за малого числа наблюдений оказалось недостоверным ( $\chi^2 = 0,265$   $p > 0,05$ , ТКФ = 0,65630)

Таблица 2.11. Эффективность топирамата в режиме моно- и дуотерапии

Препараты	Эффективность						Всего:
	Аггравация	Отсутствие эффекта	Снижение на 25%	Снижение на 50%	Снижение на 50%	Ремиссия	
ТПМ	4 (6,6%)	14 (22,9%)	4 (6,6%)	7 (11,5%)	7 (11,4%)	25 (41%)	61 (100%)
ТПМ+КБЗ	4 (13,3%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	6 (20,0%)	1 (3,3%)	14 (46,6%)	30 (100%)
Все группы	8 (8,8%)	18 (19,8%)	5 (5,5%)	13 (14,3%)	8 (8,8%)	39 (42,8%)	91 (100%)

Таблица 2.12. Соотношение высокой и низкой эффективности топирамата в режиме моно- и дуотерапии

Эффективность	Топирамат в моно- и дуотерапии		
	ТПМ	ТПМ+КБЗ	Все 91 пациентов
Низкая	22 (36%)	9 (30,0%)	31 (34%)
Высокая	39 (64%)	21 (70,0%)	60 (66%)
Все	61 (100%)	30 (100%)	91 (100%)

Такое же небольшое, статистически недостоверное различие было установлено при сравнении лиц с высокой ( $\geq 50\%$  контроль) и низкой ( $<50\%$ ) эффективностью ( $\chi^2 = 0,329$   $p > 0,05$ , ТКФ = 0,64244).

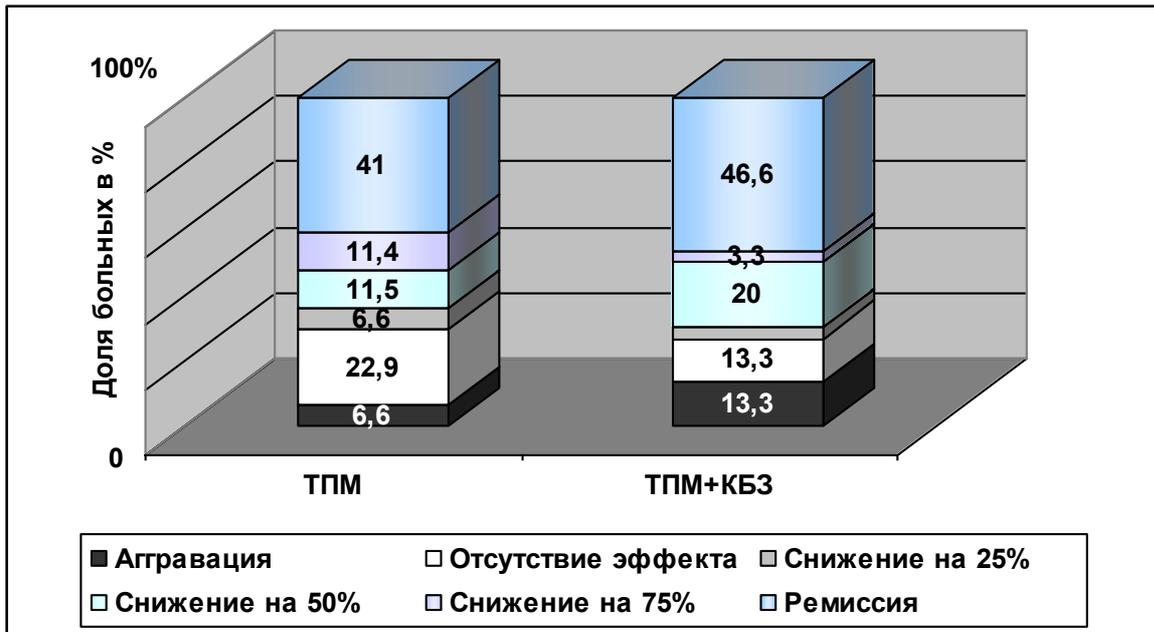


Рисунок 2.11. Эффективность топирамата в режиме моно- и дуотерапии

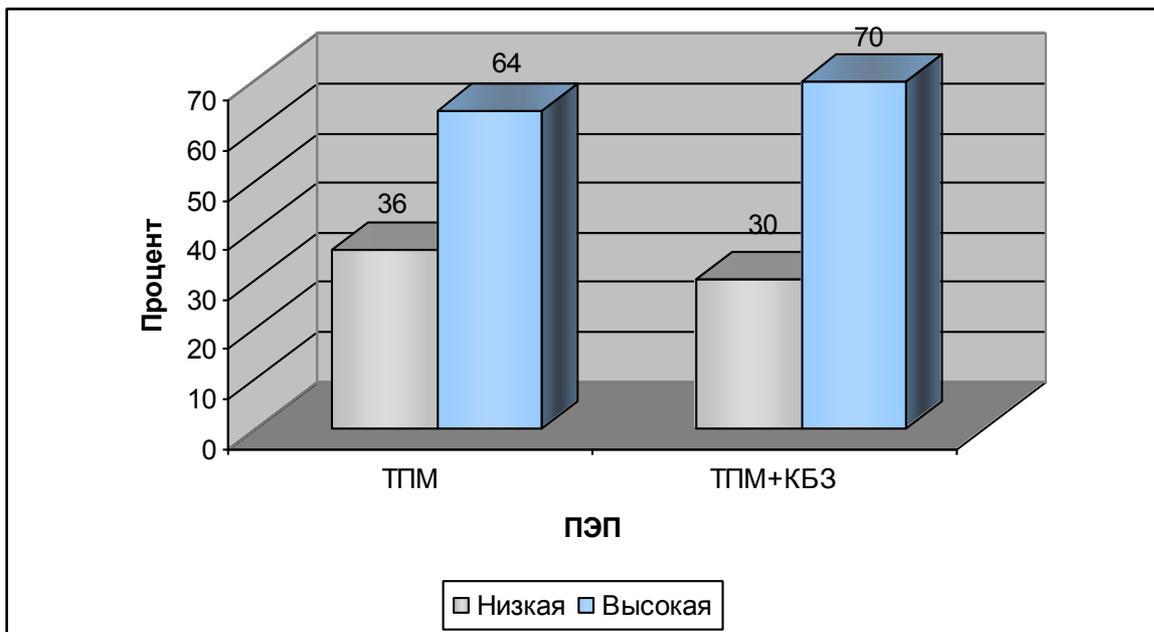


Рисунок 2.12. Соотношение высокой и низкой эффективности топирамата в моно- и дуотерапии

Таким образом, 910 пациентов с фокальными эпилепсиями получали базисную моно- и дуотерапию. У 723 пациентов при лечении была выбрана монотерапия базисными ПЭП. Остальным 187 больным для оптимизации терапии дополнительно была назначена дуотерапия - комбинация стартовых базисных

препаратов с другими ПЭП различного спектра действия: ВПК+ЛТД-97, ВПК+КБЗ-30, КБЗ+ЛТД-30, КБЗ+ТПМ-30 пациентов (n=187 пациентов).

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.

Фармакорезистентность эпилепсии оценивалась в соответствии с общепризнанными критериями резистентности, сформулированными как невозможность достичь контроля над приступами при использовании двух «адекватных» схем применения противоэпилептических препаратов в качестве монотерапии или в комбинации [322.323].

### **2.3 Фармакорезистентные эпилепсии**

2.3.1 Комбинации ПЭП у больных фармакорезистентной фокальной эпилепсией

Из 240 пациентов отнесенных к группе труднокурабельных, фармакорезистентных эпилепсий (ФРЭ) 220 пациентам дополнительно был назначен препарат нового поколения ПЭП – леветирацетам (ЛЕВ), 20 больным – лакосамид (ЛСМ). Дополнительно препараты назначались на фоне 3-4 имеющихся и принимаемых препаратов, которые нами учитывались при комплектации групп.

С учетом создавшихся сочетаний с ЛЕВ нами были сформированы 2 основные группы по преимущественному использованию таких базисных ПЭП, как вальпроевая кислота (95 человек) и карбамазепин (95 человек). Для сравнительной оценки эффективности противоэпилептической терапии в этих группах, мы провели их сопоставление по полу, возрасту, этиологии, частоте и типу приступов (табл.2.13).

Остальные группы по использованию Лакосамида и его сочетаний оказались малочисленными, мы дали их описательную характеристику.

Таблица 2.13. Гендерная характеристика пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией в группах с комбинацией леветирацетама и лакосамида с базовыми препаратами

Группы пациентов с ФРЭ	ПОЛ			Достоверность различий *
	Мужчины	Женщины	ВСЕГО	
1.ЛЕВ+ВПК	68 (71,6%)	27 (28,4%)	95 (100%)	$\chi^2 = 0,101$ $p > 0,05$
2.ЛЕВ+КБЗ	70 (73,7,2%)	25 (26,3%)	95 (100%)	
3.ЛЕВ +ЛТД	3 (30%)	7 (70%)	10 (100%)	р-значения ТКФ † $_{3,4} = 0,04$
4. ЛЕВ+ТПМ	7 (70%)	3 (30%)	10 (100%)	
5ЛЕВ+ЛСМ	5 (55,6%)	5 (44,4%)	10 (100%)	
6 ЛСМ	10 (50%)	10 (50%)	20 (100%)	
ВСЕ ГРУППЫ	163 (68%)	77 (32%)	240 (100%)	

**Примечание:** \*– достоверность различий между группами мужчин и женщин по четырехпольной таблице не установлена

†–достоверность различий между группами по препаратам по частоте выявляемого признака (точный критерий Фишера)

Различий между группами в гендерном отношении не установлено ( $p > 0,05$ ). Средний возраст лиц, находящихся на комбинированной терапии леветирацетамом (220 пациентов) составлял  $41 \pm 12$  лет: из них в возрасте 18-39 лет были 124, 40-49 лет – 46, 50-69 лет – 32 и 70 и старше – 18 пациентов. В группах ЛЕВ с ВПК и ЛЕВ с КБЗ не выявлено и возрастных различий, средний возраст в обеих группах был сопоставим и составлял в среднем  $41 \pm 6,9$  и  $40,5 \pm 7,4$  лет, соответственно. Мужчин среди лиц с ФРЭ оказалось в 2 раза больше. Возможно, тут имело место более низкая приверженность этих больных лечению, а также дополнительные, отягощающие ситуацию в большей степени у мужчин, поведенческие факторы риска.

В группе ЛСМ (20 человек) больные имели больший средний возраст –  $43,04 \pm 27$  лет: из них 5 человек были в возрасте 18-39 лет, 5 – 40-49 лет, 6 – 50-59 лет и 4 были старше 60 лет. И по половому и возрастному составу группы с ЛЕВ и с ЛСМ различались. Кроме того, состав групп с ЛЕВ в сочетании с ЛТД, ТПМ, ЛСМ был также небольшой (по 10 человек). Поэтому мы статистически сравнивали только 2 группы, где ЛЕВ назначался на фоне и в сочетании с ВПК и КБЗ.

2.3.2 Анализ характера приступов у лиц с фармакорезистентной фокальной эпилепсией в группах с комбинацией леветирацетама и лакосамида с базовыми ПЭП до лечения

При анализе характера приступов в группе фармакорезистентных эпилепсий, с возможностью перехода на дополнительную терапию леветирацетамом и лакосамидом ( $n=240$ ) у большинства пациентов (144 из 140 - 60%) приступы сопровождались нарушением сознания: с ЛЕВ – 130 из 220 (59,1%) и с ЛСМ -14 из 20 (70%). При этом при комбинированной дополнительной дуотерапии ЛЕВ+ВПК – у 54 пациентов (56,8%), ЛЕВ + КБЗ – у 55 (57,8%), ЛЕВ +ЛТД – у 8 (80%), ЛЕВ +ТПМ – у 7 (70%), ЛЕВ +ЛСМ – у 6 (60%) и 14 (70%) при дополнительной терапии ЛСМ (табл. 2.14).

У пациентов с фармакорезистентными эпилепсиями до дополнительной сочетанной терапии ЛЕВ +ВПК и ЛЕВ+КБЗ, в характере приступов преобладали: тонические приступы - у 4 (4,28%) и 5 (5,3%) пациентов, наблюдались нарушения поведения у 5-и (5,3%), и 4-х (4,2%) больных, соответственно; в 3-5 случаях в тех же группах выявлялись когнитивные, эмоциональными нарушениями. Нарушением чувствительности были отмечены у 4 пациентов (4,2%), получающих ЛЕВ +ВПК, у 3 (3,2%), получающих ЛЕВ+КБЗ; сохраненное сознание в дебюте приступа было у 7 (7,4%) и 6 (6,3%) больных, соответственно. Статистически достоверных различий в распределении частот, характеризующих характер приступов между основными сравниваемыми

группами с дополнительной сочетанной терапией ЛЕВ+ВПК и ЛЕВ+КБЗ не установлено ( $\chi^2 = 0,945, p = 0,815$ ).

В группе пациентов до назначения дополнительной терапии ЛЕВ +ЛТД у 1-го пациента (10%) наблюдалось сохранное сознание, по 1-му случаю (10%) отмечались атонические, миоклонические приступы, нарушения поведения и чувствительности. В группе сочетанной терапии ЛЕВ +ТПМ – в 70% случаев приступы сопровождались потерей сознания, у одного пациента наблюдались тонические и эмоциональные нарушения (табл. 2.14). До перехода на дополнительную терапию лакосамидом характер приступа у пациентов в группе был: атоническим - у 1 (5%), тоническим - у 1 (5%), сопровождался нарушением поведения - у 1 (5%) и сознание в дебюте приступа было сохранным - у 3 (15%) больных.

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

Таблица 2.14. Характер приступов у пациентов с фармакорезистентными 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 левитирацетамом не установлено ( $\chi^2=0,945, p=0,815$ )

В таблице 2.15 представлены циркадные приоритеты возникновения приступов у фармакорезистентных пациентов до назначения комбинации ЛЕВ с базисными ПЭП. Как видно из таблицы, в подавляющем проценте (77,5%) случаев у 186 из 240 больных, приступы возникали в состоянии бодрствования, том числе: у 74 (77,8%) при дополнительной терапии ЛЕВ+ВПК и 73 (76,8%) при сочетании ЛЕВ+КБЗ (различия недостоверно  $\chi^2 = 0,313$ ,  $p = 0,958$ ).

Приступы во сне наблюдались у пациентов в группе ЛЕВ+ВПК, ЛЕВ+КБЗ: у 9 (9,5%), 8-х (8,4%) пациентов, соответственно (табл. 2.15). Приступы при пробуждении возникали у 27 пациентов (11,25%) среди всех лиц с ФРЭ и у каждого десятого в основных группах (табл.2.15).

Таблица 2.15. Циркадные приоритеты возникновения приступов у фармакорезистентных пациентов с эпилепсией на фоне комбинации ЛЕВ и ЛСМ с базисными ПЭП

ПЭП	Признак				ВСЕГО	<i>При меча ние: посл е проб ужд ения- 1, при засы пани и-2, при бодр ство вани и-3, во</i>
	1	2	3	4		
ЛЕВ +ВПК	10 (10,5%)	2 (2,1%)	74 (77,8%)	9 (9,5%)	95 (100%)	
ЛЕВ +КБЗ	11 (11,6%)	3 (3,2%)	73 (76,8%)	8 (8,4%)	95 (100%)	
ЛЕВ +ЛТД	1 (10%)	1 (10%)	8 (80%)	0 (0%)	10 (100%)	
ЛЕВ +ТПМ	1 (10%)	0 (0%)	7 (70%)	2 (20%)	10 (100%)	
ЛЕВ +ЛСМ	0 (0%)	0 (0%)	8 (88,9%)	2 (20%)	10 (100%)	
ЛСМ	4 (20%)	0 (0%)	16 (80%)	0 (0%)	20 (100%)	
Все группы:	27 (11,25%)	6 (2,5%)	186 (77,5%)	21 (8,75%)	240 (100%)	

сне-4. ЛЕВ – леветирацетам, ВПК - вальпроевая кислота, КБЗ - карбамазетин, ЛТД - ламотриджин, ТПМ - топирамат, ЛСМ – лакосамид.

Различия в циркадных приоритетах между основными группами статистически недостоверны ( $\chi^2 = 0,313$ ,  $p = 0,958$ )

При клиническом анализе групп пациентов с фармакорезистентными фокальными эпилепсиями (n=240) отмечалось следующее распределение больных по преимущественному типу аур (табл.2.16): наиболее часто наблюдались

вегетативные ауры – у 16 (6,7%), зрительные – у 12 (5%) и соматосенсорные ауры – у 10 (4,2%) пациентов. Реже отмечались: обонятельные – у 7 (2,9%), психические – у 5 (2,1%), брюшные, слуховые и вкусовые - 3 (1,25%). И совсем редко – только у двух пациентов (0,9%) выявлены слуховые ауры (2.16).

Таблица 2.16. Возникновения приступов по типу аур у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией до назначения комбинации ЛЕВ и ЛСМ с базисными ПЭП

ПЭП	Признак									
	Нет аур	1	2	3	4	5	6	7	8	ВСЕГО
ЛЕВ +ВПК	74 (77,9%)	4 (4,2%)	3 (3,2%)	3 (3,2%)	2 (2,1%)	0 (0%)	1 (1,0%)	7 (7,4%)	1 (1%)	95 (100%)
ЛЕВ +КБЗ	70 (73,6%)	5 (5,3%)	6 (6,3%)	3 (3,2%)	1 (1,0%)	0 (0%)	3 (3,2%)	5 (5,3%)	2 (2,1%)	95 (100%)
ЛЕВ +ЛТД	8 (80%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
ЛЕВ +ТПМ	7 (70%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
ЛЕВ +ЛСМ	7 (70%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	10 (100%)
ЛСМ	15 (75%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	3 (15%)	0 (0%)	20 (100%)
Все группы:	181 (75,4%)	10 (4,2%)	12 (5%)	7 (2,9%)	3 (1,25%)	3 (1,2%)	5 (2,1%)	16 (6,7%)	3 (1,25%)	240 (100%)

*Примечание: соматосенсорные-1, зрительные-2, обонятельные-3, вкусовые-4, слуховые-5, психические-6, вегетативные-7, брюшные-8.*

Между двумя основными группами различий по частоте и характеру аур также не выявлено ( $\chi^2 = 1,550$ ,  $p = 0,818$ )

Преимущественный вариант возникновения приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией по типу автоматизмов был амбулаторный – у 25 (10,42%). У 11 больных (4,6%) отмечались мимические автоматизмы, у 7

(2,92%) – ороалиментарные (табл.2.17). Еще реже наблюдались речевые – у 4-х пациентов (1,67%) и жестовые автоматизмы – у 2-х (0,8% (табл.2.17)).

Таблица 2.17. Возникновения приступов по типу автоматизмов у фармакорезистентных пациентов с фокальной эпилепсией до лечения

ПЭП	Признак						Все группы:
	нет	1	2	3	4	5	
ЛЕВ +ВПК	78 (82,1%)	3 (3,2%)	4 (4,2%)	0 (0%)	1 (1%)	9 (9,5%)	95 (100%)
ЛЕВ +КБЗ	74 (77,9%)	4 (4,2%)	5 (5,3%)	1 (1%)	2 (2,1%)	9 (9,5%)	95 (100%)
ЛЕВ +ЛТД	8 (80%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	10 (100%)
ЛЕВ +ТПМ	7 (70%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	2 (20%)	10 (100%)
ЛЕВ +ЛСМ	7 (77,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0%)	2 (22,2%)	10 (100%)
ЛСМ	17 (85%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	20 (100%)
Все группы:	191 (79,6%)	7 (2,92%)	11 (4,6%)	2 (0,8%)	4 (1,47%)	25 (10,42%)	240 (100%)

Примечание: ороалиментарные-1, мимические-2, жестовые-3, речевые-4, амбулаторные-5

По типу автоматизмов сравниваемые группы статистически достоверно не различаются ( $\chi^2$  равен 1,693,  $p > 0,05$ )

При рассмотрении клинических характеристик и анамнеза у фармакорезистентных пациентов с эпилепсией (n=240) обращает на себя внимание наибольшая частота встречаемости отягощённого перинатального у 28 пациентов (11,7%) и семейного у 18 (7,5%) анамнеза. У 12 пациентов (5,0%) наблюдались нарушения психомоторного развития до дебюта заболевания. Фебрильные судороги наблюдались в анамнезе у 11 (4,55%) пациентов (табл.2.18).

Таблица 2.18. Базовые клинические характеристики и анамнез у пациентов с фокальной фармакорезистентной эпилепсией в различных группах лечения

ПЭП	Признак					
	n	1	2	3	4	ВСЕГО

ЛЕВ +ВПК	70 (67,9%)	5 (7,5%)	10 (13,2%)	5 (5,7%)	5 (5,7%)	95 (100%)
ЛЕВ +КБЗ	68 (68,2%)	7 (7,6%)	13 (13,6%)	4 (4,5%)	3 (6,1%)	95 (100%)
ЛЕВ +ЛТД	7 (70%)	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	10 (100%)
ЛЕВ +ТПМ	7, (70%)	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (10%)	10 (100%)
ЛЕВ +ЛСМ	6 (60%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	1 (1%)	10 (100%)
ЛСМ	13 (65%)	3 (15%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	20 (100%)
Все группы:	171 (71,25%)	18 (7,5%)	28 (11,7%)	11 (4,55%)	12 (5,0%)	240 (100%)

*Примечание: отягощённый семейный-1, отягощённый перинатальный-2, фебрильные судороги-3, нарушение психомоторного развития до дебюта заболевания-4)*  
( $\chi^2$  первой и второй группы равен 1,365,  $p = 0,851$ )

Таким образом, у 240 пациентов из 910 больных с эпилепсиями на фоне лечения моно- и дуотерапии базисными ПЭП приступы продолжались, частота не уменьшалась или уменьшалась незначительно и непостоянно. Они были отнесены к группе труднокурабельных, фармакорезистентных эпилепсий (ФРЭ). В этой группе были проведены более «углубленные» клинико-нейрофизиологические, нейровизуализационные исследования.

220-и пациентам дополнительно был назначен препарат нового поколения ПЭП – леветирацетам (ЛЕВ), 20 больным – лакосамид (ЛСМ). Дополнительно препараты назначались на фоне 3-4 имеющихся и принимаемых препаратов, которые 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. У 2/3 пациентов (144 человека-60%) приступы сопровождались нарушением сознания (восприятия). В характере приступов преобладали тонические формы, когнитивные, поведенческие эмоциональные нарушения; реже встречались нарушения чувствительности, атонические, миоклонические приступы.

Изучение циркадности выявило большую частоту приступов при бодрствовании 186 пациентов (77,5%), тем не менее, у 27 (11,25%) больных

после пробуждения и у 21 (8,75%) во сне и 6 (2,5%) также возникали приступы. У больных чаще выявлялись соматосенсорные, зрительные и вегетативные ауры, реже психические и брюшные. Среди автоматизмов наиболее часто, у каждого десятого, встречался амбулаторный, а у каждого двадцатого – мимический. У 28 больных был отягощен перинатальный анамнез (11,7%), у 18 больных из 240 был отягощен семейный анамнез (7,5%).

Таким образом, нами были сформированы 2 основные сопоставимые группы по лечению фармакорезистентных эпилепсий. В 1 группе в качестве дополнительной терапии к уже имеющимся препаратам назначался леветирацетам с вальпревой кислотой, а во второй группе – леветирацетам с карбамазепином. Группы были сопоставимы по возрасту полу, анамнезу заболевания, частоте, характере приступов, циркадности, типу аур и автоматизмов, и анамнезу.

Анализ количества приступов показал в среднем  $3,15 \pm 1,7$  приступа у одного пациента с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (табл. 2.20).

При этом в группе ЛЕВ+ВПК приступов было в среднем  $3,75 \pm 1,9$ , а в группе, получающем ЛЕВ+КБЗ –  $3,41 \pm 1,7$  ( $p > 0,05$ ).

### 2.3.3 Электроэнцефалографические и нейровизуализационные исследования пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией

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 и 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 (табл.2.22).

Нормальная картина ЭЭГ была изначально выявлена только у 1 больного.

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 (табл.2.24). Нормальная электроэнцефалограмма была зафиксирована только у 10 больных.

12-часовое мониторирование, охватив и бодрствование (4-5 часов), выявило 17 случаев эпилептической активности при пробуждении (7,05%), 6 случаев – при засыпании (2,5%), 21 случай – (8,75%) во сне, остальные 186 случаев (77,5%) выявлены при бодрствовании, а у 10 больных (4,2%) – без эпилептиформной активности (рис.2.13).



Рисунок 2.13. Результаты 12-часового ЭЭГ мониторинга 240 пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (число случаев в %)

Нейровизуализационное исследование 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: у 30 (23,7%) пациентов визуализирован гиппокампальный склероз (таблица 2.19).

У 17 (13,3%) больных были выявлены кистозные изменения на МРТ головного мозга. У 15 пациентов (11,72%) отмечались кистозно-глиозные изменения. Фокальную корковую дисплазию (ФКД), «смазывание» перехода между белым и серым веществом, повышенный МР-сигнал на ограниченном участке коры, наблюдали при нейровизуализации 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%) – были и другие изменения головного мозга (табл.2.19.).

Как мы установили, наиболее частая локализация патологической биоэлектрической активности, зарегистрированная в височной доле, сочеталась с наиболее частым выявлением гиппокампального склероза

Таблица 2.19. Характеристики структурных изменений головного мозга, выявленных при МРТ исследовании в группах пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (n=128)

Характеристики изменений головного мозга на МРТ	1-я группа ЛЕВ+ ВПК	2-я группа ЛЕВ+ КБЗ	3-я группа ЛЕВ+ ЛТД	4-я группа ЛЕВ+ ТПМ	5-я группа ЛЕВ+ ЛСМ	6-я группа ЛСМ	Всего обследовано n=128	р-значения †)
кистозные-1	5	8	1	1	1	1	17 (13,3%)	p> 0,05
Гиппокампальный склероз-2	14	12	1	3	0	0	30 (23,7%)	p> 0,05

ФКД-3	3	3	0	0	0	1	7 (5,5%)	$_{1,5}=0,04$
кистозно-глиозные-4	4	7	1	1	1	1	15 (11,7%)	$p>0,05$
расширение желудочков ГМ-5	7	7	0	1	1	0	16 (12,5%)	$p>0,05$
рубцовые-6	1	1	0	0	0	0	2 (1,56%)	–
аномалии мозолистого тела-7	1	1	0	0	0	0	2 (1,56%)	–
атрофия коры ГМ-8	3	3	3	1	1	0	11 (8,6%)	$p>0,05$
другие-9	2	1	0	0	0	2	5 (3,9%)	$_{1,4}=0,04$ $_{2,4}=0,01$ $_{3,4}=0,006$
Всего изменений (% из числа всех обследованных)	40	43	6	7	4	5	105 (82%)	
Всего обследовано на МРТ n	58	54	3	3	5	5	128	
Обследовано % из всех групп	61%	59%	30%	30%	50%	50%	53,3%	
ВСЕГО в группе	95 (100%)	95 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	20 (100%)	240 (100%)	–

*Примечание.*

*†) достоверность различий между группами по частоте выявления признака (точный критерий Фишера)*

Различий по частоте выявляемого признака между группами с различным лечением так же, как при клинико-нейрофизиологическом обследовании, не установлено.

### 2.3.4 Динамика частоты приступов в группах пациентов с фармакорезистентной эпилепсией на фоне комбинированного лечения леветирацетама и лакосамида с базовыми препаратами

Таблица 2.20. Разница суммарного количества приступов в группах пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией до и после лечения леветирацетамом и лакосамидом в сочетании с базовыми препаратами

ПЭП Леветирацетам	Частота n	Динамика Частота до/после при сочетании ЛЕВ с КБЗ *	Процент- ное снижение	p-значения **	† значения
2.Леветироцетам +вальпроевая к-та (n=95)	358	358/181	49,4%	p<0,001	$\chi^2=4,037$ p<0,05
3.Леветироцетам +карбамазепин (n=95)	322	322/138	57,1%	p<0,001	† 0,05169
4.Леветироцетам +ламотриджин (n=10)	18	18/8	55,5%	p=0,0327	
5.Леветироцетам +топирамат (n=10)	16	16/8	50%	p=0,08984375	
6.Леветироцетам +лакосамид (n=10)	15	15/3	80%	p=0,04453125	
7.Лакосамид (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)

Нами была проведена оценка суммарного количества приступов до и после 12 месячного курса сочетанной терапии ЛЕВ и ЛСМ с другими базовыми препаратами. Было выявлено статистически достоверное, двухкратное с 765

до 352 (53,4%) снижение частоты приступов в целом по группе (53,4%). 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. В группе с ЛСМ – снижение количества приступов с 27 до 14 (48%) оказалось статистически недостоверным из-за небольшого объема исследования, хотя результат был положительный (табл.2.20).

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.2.21). При этом наиболее значимое снижение произошло у лиц с метаболическими нарушениями: при хронической ишемии мозга (62,2%), алкогольной и постинфекционной эпилепсиях (100%). В целом, как было указано выше, снижение произошло на 53,4%.

При постинсультных и посттравматических эпилепсиях результат был несколько ниже (57,7% и 58,3%). Эффективность лечения в зависимости от этиологии эпилепсии оказалась наиболее низкой в случае объемных образований – 41,4%, при последствиях перинатальной патологии – 37,7% и идиопатической форме эпилепсии – 39,9%.

Таким образом, сравнительная оценка в частоте выявляемого признака по группам, сформированным по этиологическому принципу, установила достоверные различия между последними и группами с посттравматической и постинсультной эпилепсией, а также эпилепсией при хронической ишемии мозга (табл. 2.21).

Таблица 2.21. 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 $\chi^2$
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)  
 $\chi^2$ - достоверность различий между группами по частоте выявления признака (точный критерий Фишера)

### 2.3.5 Результаты нейрофизиологических исследований до и после лечения у фармакорезистентных пациентов с фокальной эпилепсией

Таблица 2.2.2. Динамика показателей рутинного ЭЭГ-исследования в результате лечения больных с фармакорезистентной эпилепсией в группах пациентов в зависимости от этиологии (n=240)

ЭЭГ показатели	1 группа - посттравматическая эпилепсия (n= 76)			2 группа - постинсультная эпилепсия (n= 7)			3 группа – эпилепсия при объемных образованиях (n= 11)			4 группа – Эпилепсия при хронической ишемии мозга (n= 14)			р-значения P <sub>1</sub> -до P <sub>2</sub> –после лечения динамика
	Частота n (%)	Динамика	р * значения	Частота n (%)	Динамика	Р* значения	Частота n (%)	Динамика	Р* значения	Частота n (%)	Динамика	Р* значения	†
Правая	12 (15,8%)	12/2	≤ 0,01	0 (0%)	0/1	=0,05	2 (18,18%)	2/0	=0,3125	3 (21,42%)	3/0	=0,1875	P <sub>2-1,8</sub> = 0,04
Левая	14 (18,42%)	14/2	=0,0037	1 (14,29%)	1/0	=0,5	3 (27,27%)	3/0	=0,1875	-	-	-	P <sub>1-1,8</sub> = 0,05 P <sub>1-1,9</sub> = 0,05 P <sub>1-1,3</sub> < 0,05 P <sub>1-2,3</sub> = 0,05 P <sub>1-2,8</sub> = 0,05 P <sub>1-2,9</sub> = 0,05
Нормальная ЭЭГ	1 (1,3%)	1/17	=0,0002	0 (0%)	0/1	=0,5	0 (0%)	0/3	=0,1875	0 (0%)	0/3	=0,1875	p> 0,05
Острая волна	7 (9,21%)	7/3	=0,1938	1 (14,28%)	1/0	=0,5	1 (9,09%)	1/1	=0,5	2 (14,28%)	2/0	= 0,5	p> 0,05
острая-медленная волна	18 (23,6%)	18/3	=0,0012	3 (42,6%)	3/0	=0,1875	4 (36,36%)	4/0	=0,1093	2 (14,28%)	2/0	=0,1312	P <sub>1-1,9</sub> = 0,05 P <sub>1-2,9</sub> = 0,03 P <sub>1-3,9</sub> = 0,03 P <sub>2-1,9</sub> = 0,02

Спайк-полиспайк	5 (6,58%)	5/0	=0,0625	0 (0%)	0/1	=0,5	2 (18,18%)	2/0	=0,5	-	-	-	p> 0,05
Лобный фокус	11 (14,47%)	11/1	=0,0064	-	-	-	1 (9,09%)	1/1	=0,6875	1 (7,14%)	1/0	=0,5	P <sub>1-1,7</sub> = 0,05 P <sub>1-1,8</sub> = 0,05
Теменной фокус	7 (14,47%)	7/0	=0,0195	2 (28,57%)	2/0	=0,3125	3 (27%)	3/0	=0,1875	-	-	-	P <sub>1-2,7</sub> = 0,05 P <sub>1-2,8</sub> = 0,03 P <sub>1-2,9</sub> = 0,03 P <sub>1-3,7</sub> = 0,05 P <sub>1-3,8</sub> = 0,03 P <sub>1-3,9</sub> = 0,03
Височный фокус	7 (9,21%)	7/3	=0,1938	1 (14,28%)	1/0	=0,5	3 (27%)	3/0	=0,1875	2 (14,28%)	2/0	=0,3125	P <sub>1-3,7</sub> = 0,02 P <sub>1-3,9</sub> = 0,04
Лобно-височный фокус	7 (9,2%)	7/0	=0,0195	1 (14,28%)	1/0	=0,5	-	-	-	0 (0%)	0/1	=0,5	P <sub>1-2,7</sub> = 0,04
Затылочный фокус	1 (1,31%)	1/0	=0,5	2 (28,9%)	2,0	=0,3125	-	-	-	-	-	-	P <sub>1-1,2</sub> = 0,01 P <sub>1-2,7</sub> = 0,04

Продолжение: 5 группа алкогольная эпилепсия, 6 группа постинфекционная эпилепсия – 100% нормализация ЭЭГ (n=5)

ЭЭГ показатели	7 группа - неуточненная эпилепсия (n= 63)			8 группа –последствия перинатальной патологии (n= 32)			9 группа –неуточненная/ генетическая эпилепсия (n= 32)			р-значения
	Частота n (%)	Динамика	р значения *	Частота n (%)	Динамика	р значения *	Частота n (%)	Динамика	р значения *	
Правая	6 (9,52%)	6/2	=0,1716	4 (12,5%)	4/0	=0,5	6 (18,75%)	3/0	=0,5	P <sub>2-1,8</sub> = 0,04

Левая	17 (26,9%)	17/2	=0,0007	9 (28,1%)	8/1	=0,0327	12 (37,5%)	12/1	=0,0036	$P_{1-1,8} = 0,05$ $P_{1-2,3} = 0,05$ $P_{1-1,9} = 0,05$ $P_{1-2,9} = 0,05$ $P_{1-1,3} < 0,05$ $P_{1-2,8} = 0,05$
Нормальная ЭЭГ	0 (0%)	0/12	=0,0009	0 (0%)	0/6	=0,0351	0 (0%)	0/10	=0,0031	p> 0,05
Острая волна	4 (6,4%)	4/1	=0,2265	2 (6,25%)	2/1	=0,5	2 (3,17%)	2/0	=0,3125	p> 0,05
острая-медленная волна	9 (14,3%)	9/1	=0,0192	5 (15,62%)	5/0	=0,0625	2 (6,25%)	2/0	=0,3125	$P_{1-1,9} = 0,05$ $P_{2-1,9} = 0,02$ $P_{1-2,9} = 0,03$ $P_{1-3,9} = 0,03$
Спайк-полиспайк	3 (4,76)	3/1	=0,3437	-	-	-	1 (3,12%)	1/0	=0,5	p> 0,05
Лобный фокус	2 (3,17%)	2/1	=0,5	3 (9,37)	3/1	=0,3437	1 (3,12%)	1/0	=0,5	$P_{1-1,7} = 0,05$ $P_{1-1,8} = 0,05$
Теменной фокус	1 (1,58%)	1/0	=0,5	2 (6,25%)	2/0	=0,3125	2 (6,25%)	2/0	=0,3125	$P_{1-2,7} = 0,05$ $P_{1-3,7} = 0,05$ $P_{1-2,8} = 0,02$ $P_{1-3,8} = 0,03$ $P_{1-2,9} = 0,03$ $P_{1-3,9} = 0,03$
Височный фокус	2 (3,17%)	2/1	=0,5	3 (9,37%)	3/0	=0,1875	2 (6,25%)	2/1	=0,5	$P_{1-3,7} = 0,02$ $P_{1-3,9} = 0,04$
Лобно-височный фокус	3 (4,76%)	3/0	=0,1875	2 (6,25%)	2/1	=0,5	2 (6,25%)	2/0	=0,3125	$P_{1-2,7} = 0,04$
Затылочный фокус	1 (3,22)	2/0	=0,3125	-	-	-	-	-	-	$P_{1-1,2} = 0,01$ $P_{1-2,7} = 0,04$

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

† – достоверность различий по частоте выявления признака между группами с различной этиологией (точный критерий Фишера)

Таблица 2.23. Динамика показателей рутинного ЭЭГ-исследования в результате лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в режиме комбинированной терапии леветирацетамом (n=220)

ЭЭГ Характеристики	ЛЕВ+ ВПК (n=95) 1			ЛЕВ+КБЗ (n=95) 2			ЛЕВ+ЛТД (n=10) 3			ЛЕВ+ТПМ (n=10) 4			ЛЕВ+ЛСМ (n=10) 5			p- значения P <sub>1</sub> -до P <sub>2</sub> -после лечения динамика
	Частота (% от всей группы)	Динамика	P *	Частота(% от всей группы)	Динамика	P *	Частота(% от всей группы)	Динамика	P *	Частота(% от всей группы)	Динамика	P *	Частота(% от всей группы)	Динамика	P *	
правая	14 14,7%	14/1	< 0,005	16 16,8%	16/1	< 0,0352	1 10%	1/0	=0,5	1 10%	1/2	= 0,5	1 10%	1/1	> 0,5	> 0,05
левая	21 22,1%	21/2	= 0,0192	26 27,4%	26/1	< 0,0002	2 20%	2/0	= 3125	3 30%	3/1	=0, 3437	1 11,1%	1/1	= 6875	P <sub>1-1,5</sub> 0,02
Нормальная ЭЭГ	0 0%	0/21	< 0,0009	0 0%	0/24	<0,000 1	0 0%	0/3	= 01875	1 10%	1/2	=0,5	0 0%	0/1	=0,5	> 0,05
Острая волна	4 4,2%	4/1	> 0,05	11 11,6%	11/2	< 0,005	1 10%	1/0	=0,5	-	-	-	2 20,0%	2/0	=0, 3125	P <sub>1-1,5</sub> 0,006
Острая- медленная волна	7 7,37%	7/1	> 0,05	28 29,5%	28/2	0,0000	3 30%	3/0	= 01875	0 0%	0/1	=0,5	3 30,0%	3/0	=0, 1875	P <sub>1-3,4</sub> 0,03 P <sub>2-1,5</sub> 0,04
Спайк- полиспайк	5 5,26%	5/0	> 0,05	3 3,16%	3/1	> 0,05	1 10%	1/0	=0,5	-	-	-	1 10,0%	1/0	=0,5	> 0,05
Лобный фокус	8 8,42%	8/0	= 0,035	6 6,32%	6/1	0,14	1 10%	1/0	=0,5	2 20%	2/0	=0, 3125	0 0%	0/1	=0,5	P ≤0,05
Теменной	0	0	0	15	15/0	=0,	-	-	-	-	-	-	1	1/0	=0,5	P <sub>2-1,2</sub> 0,00005

фокус	0%	0%	0%	15,8%		0001							10,0 %			
Височный фокус	4 4,2	4/1	> 0,05	11 11,6%	11/1	=0, 0058	1 10%	1/0	=0,5	2 20%	2/2	= 0, 6562	-	-	-	> 0,05
Лобно- височный фокус	3 3,16%	3/0	> 0,05	9 9,47%	9/2	=0, 0327	-	-	-	-	-	-	-	-	-	> 0,05
Затылоч- ный фокус	-	-	-	3 3,2%	3/0	=0, 1875	-	--	-	1 10%	1/0	=0,5	-	-	-	> 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)

Таблица 2.24. Динамика показателей видео- ЭЭГ-исследования в результате лечения в группах пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в зависимости от этиологии (n=240)

ЭЭГ показатели	1 группа – постравматическая эпилепсия (n= 76)			2 группа - постинсультная эпилепсия (n= 7)			3 группа – эпилепсия при объемных образованиях (n= 11)			4 группа – Эпилепсия при хронической ишемии мозга (n= 14)			р- значения P <sub>1</sub> -до P <sub>2</sub> –после лечения динамика
	Частота n (%)	Дина- мика	р * значения	Частота n (%)	Дина- мика	р* значения	Частота n (%)	Дина- мика	Р* значения	Частота n (%)	Дина- мика	р* значения	
Правая	11 (14,8%)	11/4	=0,00717	-	-	-	2 (18,18%)	2/0	=0,3125	1 (7,69%)	1/2	=0,5	p> 0,05
Левая	13 (17,11%)	13/3	=0,154	1 (14,29%)	1/0	=0,5	3 (27,27%)	3/2	=0,1875	0	0/1	=0,5	P <sub>1-3,9</sub> = 0,05 P <sub>1-8,9</sub> = 0,05 P <sub>2-1,9</sub> = 0,02
Нормаль- ная ЭЭГ	1 (1,32%)	1/23	=0,0000005	0 (0%)	1/0	=0,5	0 (0%)	0/2	=0,3125	0 (0%)	0/3	=0,1875	p> 0,05
Острая волна	9 (11,8%)	9/4	=0,01508	1 (14,28%)	1/1	=0,6875	2 (18,18%)	2/0	=0,3125	1 (7,14%)	1/0	=0,5	P <sub>1-1,7</sub> = 0,04 P <sub>1-3,7</sub> = 0,04
острая- медленная волна	20 (26,31%)	20/5	=0,0029	2 (28,57%)	2/0	=0,3125	3 (27,17%)	3/0	=0,1875	-	-	-	P <sub>1-1,7</sub> = 0,006 P <sub>1-1,9</sub> = 0,005 P <sub>1-2,9</sub> = 0,02 P <sub>2-3,9</sub> = 0,003 P <sub>2-1,9</sub> = 0,04
Спайк- полиспайк	2 (2,63%)	2/0	=0,3125	-	-	-	1 (9,09%)	1/1	=0,6875	-	-	-	p> 0,05

Лобный фокус	13 (17,11%)	13/2	=0,0063	-	-	-	1 (9,09%)	1/2	=0,5	2 (14,28%)	2/0	=0,3125	$P_{1-1,7} = 0,03$
Теменной фокус	4 (3,26%)	4/1	=0,2265	2 (28,57%)	2/0	=0,3125	3 (27%)	3/0	=0,1875	-	-	-	$P_{1-1,3} = 0,04$ $P_{1-2,7} = 0,05$ $P_{1-3,7} = 0,02$ $P_{1-1,2} = 0,01$
Височный фокус	8 (10,52%)	8/1	=0,032	1 (14,28%)	1/0	=0,5	3 (27,27%)	3/0	=0,1875	1 (7,69%)	1/1	0,6875	$P_{1-3,7} = 0,02$ $P_{1-3,8} = 0,01$ $P_{2-1,3} = 0,02$ $P_{2-1,8} = 0,01$
Лобно-височный фокус	15 (19,74%)	15/0	=0,0001	1 (14,28%)	1/0	=0,5	2 (18,18%)	2/0	=0,3125	1 (7,69%)	1/0	=0,5	$P_{2-1,3} = 0,02$ $P_{2-1,8} = 0,01$
Затылочный фокус	1 (1,31%)	1/0	=0,5	1 (14,28%)	1/0	=0,5	3 (27%)	3/0	=0,1875	-	-	-	$p > 0,05$

Продолжение: 5 группа алкогольная эпилепсия, 6 группа постинфекционная эпилепсия – 100% нормализация (n=5)

ЭЭГ показатели	7 группа - неуточненная эпилепсия (n= 63)			8 группа – последствия перинатальной патологии (n= 32)			3 группа – неуточненная/ генетическая эпилепсия (n= 32)			р-значения $P_1$ -до $P_2$ –после лечения динамика
	Частота n (%)	Динамика	р значения *	Частота n (%)	Динамика	р значения*	Частота n (%)	Динамика	р значения *	
Правая	7 (11,1%)	7/6	=0,5	2 (6,25%)	2/0	=0,3125	-	-	-	$p > 0,05$
Левая	6 (9,52%)	6/5	=0,5	13 (40,6%)	8/0	=0,0107	1 (3,12%)	1/0	=0,5	$P_{1-3,9} = 0,05$ $P_{1-8,9} = 0,05$ $P_{2-1,9} = 0,02$
Нормальная	0	0/7	=0,0195	0	0/5	=0,0625	0	0/5	=0,0625	$p > 0,05$

ЭЭГ	(0%)			(0)			(0%)			
Острая волна	1 (1,58%)	1/6	=0,0898	1 (3,1%)	1/1	=0,6875	-	-	-	$P_{1-1,7} = 0,04$ $P_{1-3,7} = 0,04$
острая-медленная волна	4 (6,35%)	4/2	=0,3632	5 (15,62%)	5/0	=0,3125	1 (3,1%)	1/2	=0,5	$P_{1-2,9} = 0,02$ $P_{1-1,7} = 0,006$ $P_{1-3,9} = 0,003$ $P_{1-1,9} = 0,005$ $P_{2-1,9} = 0,04$
Спайк-полиспайк	1 (1,58)	1/0	=0,5	-	-	-	-	-	-	$p > 0,05$
Лобный фокус	3 (4,76%)	3/6	=0,2744	3 (9,37)	3/1	=0,3437	2 (6,25%)	2/0	=0,3125	$P_{1-1,7} = 0,03$
Теменной фокус	2 (3,17%)	2/0	=0,3125	2 (6,25%)	2/0	=0,3125	-	-	-	$P_{1-1,3} = 0,04$ $P_{1-1,2} = 0,01$ $P_{1-2,7} = 0,05$ $P_{1-3,7} = 0,02$
Височный фокус	2 (3,17%)	2/0	=0,3125	2 (6,25%)	2/0	=0,3125	-	-	-	$P_{1-3,7} = 0,02$ $P_{2-1,3} = 0,02$ $P_{1-3,8} = 0,01$ $P_{2-1,8} = 0,01$
Лобно-височный фокус	5 (7,93%)	5/0	=0,0625	2 (6,25%)	2/1	=0,5	3 (9,37%)	3/0	=0,1875	$P_{2-1,3} = 0,02$ $P_{2-1,8} = 0,01$
Затылочный фокус	1 (1,58%)	1/0	=0,5	-	-	-	-	-	-	$>0,05$

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

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

Таблица 2.25. 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  P <sub>1</sub> -до P <sub>2</sub> -после лечения динамика
	Частота	Динамика % от всей	P *	Частота	Динамика % от всей	P *	Частота	Динамика % от всей	P *	Частота	Динамика % от всей	P *	Частота	Динамика % от всей	P *	†
правая	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 <sub>1-1,2</sub> >0,05 P <sub>2-1,2</sub> >0,05
левая	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 <sub>1-1,3</sub> =0,03 P <sub>2-1,2</sub> < 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 <sub>1-1,2</sub> = 0,0005 P <sub>1-2,3</sub> = 0,000002 P <sub>2-2,4</sub> = 0,03 P <sub>2-2,3</sub> = 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 <sub>2-2,5</sub> = 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 <sub>1-2,5</sub> = 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 (табл. 2.22-2.25) полностью совпадали и подтверждали клинические данные о снижении частоты эпилептических приступов (табл. 2.20, 2.21). У всех пациентов с резистентной фокальной эпилепсией различной этиологии произошло значительное улучшение показателей рутинного ЭЭГ, которые в группах с достаточным количеством пациентов: например, с посттравматической эпилепсией – 76 человек, неуточненной эпилепсией – 63 человека приняли статистически достоверный характер (табл. 2.22).

Так, при посттравматической эпилепсии регистрируемая эпилептическая активность 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 фокусов (7/0,  $p < 0.0195$ ).

Было выявлено статистически достоверное снижение эпилептической активности 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). В том числе нормализация произошла и у 5 больных с постинфекционной и алкогольной эпилепсией, у которых после лечения и клинически приступы отсутствовали (табл. 2.21, 2.22).

При сравнительной оценке динамики ЭЭГ показателей после курса лечения различными комбинациями ЛЕВ с базовыми ПЭП ( $n = 220$ ) была выявлена положительная динамика во всех исследуемых группах. Сочетание ЛЕВ с ВПК и КБЗ вызвала после курса лечения значительное подавление эпилептической активности в обеих гемисферах.

Сравнение двух основных групп с терапией ЛЕВ+ВПК и ЛЕВ+КБЗ установило при повторном ЭЭГ- исследовании большую результативность при

сочетании леветирацетама с карбамазепином, 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 (табл. 2.23).

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

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 (табл. 2.22, 2.24).

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.). У 5 человек с алкогольной и постинфекционной эпилепсиями – данные видео-ЭЭГ отсутствовали. Статистически достоверно значимые положительные изменения произошли при посттравматической эпилепсии в лобном и лобно-височном фокусе. Менее генерировались острые и острые-медленные волны (рис.2.26).

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. Возможно, при этом имеет значение и малое количество исследуемых лиц в этих группах: 11

лиц с объемными образованиями, 32 – с эпилептическими последствиями перинатальной патологии.

При сравнительном анализе показателей видео ЭЭГ-мониторинга, полученных при лечении в основных группах, комбинация ЛЕВ с КБЗ оказалась более результативной и статистически достоверно эффективной в снижении количества острых-медленных волн (23/3,  $p < 0,00001$ ), против 7/1 при сочетании ЛЕВ с ВПК ( $p = 0.5$ ). Она в большей степени, как и в случае рутинного ЭЭГ исследования, влияла на левое полушарие и на теменной и лобно-височный фокус (табл. 2.25).

2.3.6 Оценка эффективности лечения пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией в режиме комплексной терапии с леветирацетамом и лакосамидом

Оценка эффективности лечения фармакорезистентных эпилепсий в режиме комплексной терапии с леветирацетамом показала большую эффективность при сочетании леветирацетама 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. 2.26, 2.27; рис. 2.14, 2.15).

Таблица 2.26. Распределение доли лиц с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, достигших различных уровней эффективности при назначении леветирацетама в комбинации с другими ПЭП

ПЭП	Эффективность						Всего
	Агgravация СНЯ	Отсутствие эффекта	Снижение на			Ремиссия	
			25%	50%	75%		
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+	3	2	1	2	1	1	10
ТПМ	(30%)	(20%)	(10%)	(20%)	(10%)	(10%)	(100%)
ЛЕВ+	0	4	1	2	2	1	10
ЛСМ	(0%)	(40,0%)	(10%)	(20%)	(20%)	(10,0%)	(100%)
Все группы	32	49	48	30	29	32	220
ЛЕВ	(14,55%)	(22,3%)	(21,8%)	(13,6%)	(13,2%)	(14,55%)	(100%)

Таблица 2.27. Эффективность лечения леветирацетам в комбинации с различными ПЭП

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

Примечание:

здесь и на рисунке 2.15.\*– различие между двумя основными группами (ЛЕВ+ВПК и ЛЕВ+КБЗ) статистически достоверно

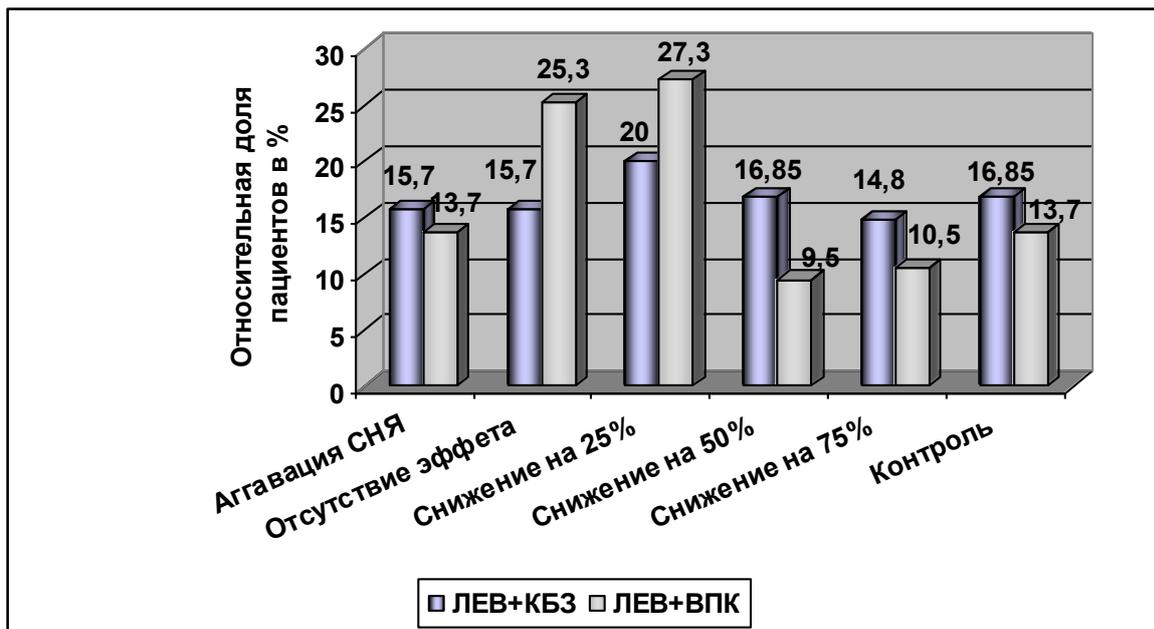


Рисунок 2.14. Распределение доли лиц с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, достигших различных уровней эффективности при назначении левитирацетама в комбинации с карбамазепином и вальпроатами

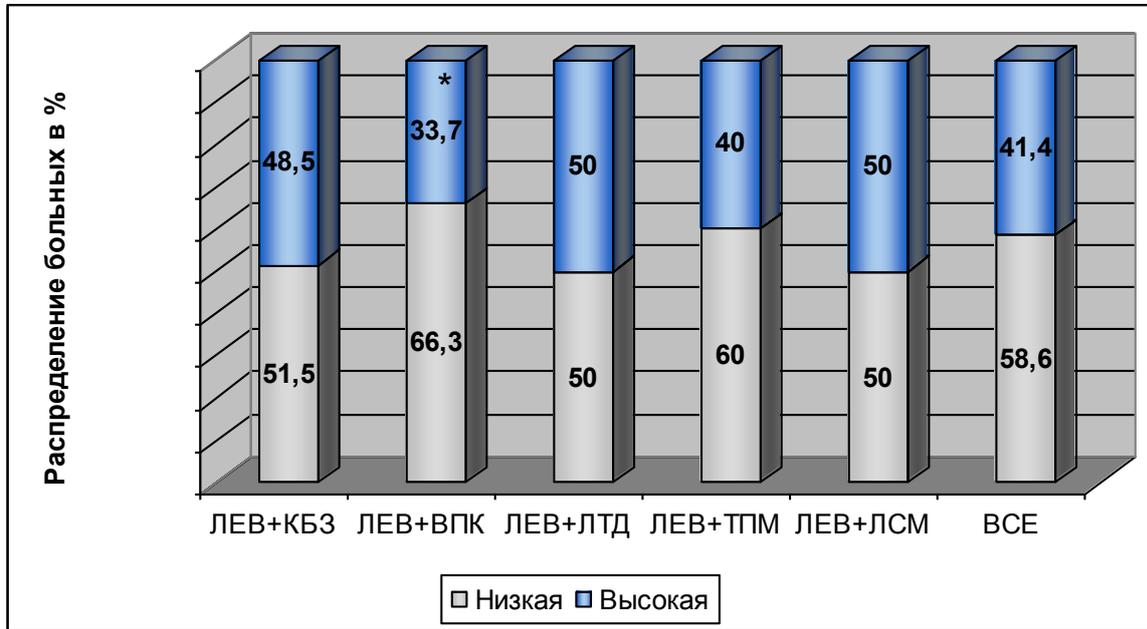


Рисунок 2.15. Эффективность лечения левитирацетам в комбинации с различными ПЭП

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

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 ( $\chi^2 = 0,366$ ,  $p > 0,05$ ).

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 (табл. 2.27, рис 2.14). 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. 2.28, 2.29).

При назначении ЛСМ в комбинации с базовыми препаратами добились ремиссии 3 пациента из 20 (15%), а снижение приступов на 50% было у 7 из 20 (35%). Во всей группе в 30 человек 4 пациента (13,3%) сумели достичь ремиссии, а 12 пациентов (40%) снижения приступов на 50% и более (табл.2.28, 2.29).

Таблица 2.28. Распределение доли лиц фармакорезистентной эпилепсией, достигших различных уровней эффективности при назначении лакосамида в комбинации с другими ПЭП

ПЭП	Эффективность						Всего:
	Аггравация СНЯ	Отсутствие эффекта	Снижение на			Ремиссия	
			25%	50%	75%		
ЛСМ	2 (10%)	11 (55%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (20%)	3 (15%)	20 (100%)
ЛСМ+ ЛЕВ	0 (0%)	4 (40,0%)	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	1 (10,0%)	10 (100%)
Все группы	2 (6,7%)	15 (50,0%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	6 (20%)	4 (13,3%)	30 (100%)

Таблица 2.29. Эффективность лечения лакосамидом в комбинации с различными ПЭП

Эффективность	Препараты
---------------	-----------

	ЛСМ	ЛСМ+ЛЕВ	ВСЕ
Низкая (< 50%)	13 (65%)	5 (50,0%)	18 (60,0%)
Высокая ( $\geq$ 50%)	7 (35%)	5 (50,0%)	12 (40,0%)

### *Аггравация и серьезные нежелательные явления*

При лечении фармакорезистентных пациентов с фокальной эпилепсией нежелательные явления выявлялись у каждого третьего больного (у 78 из 240 пациентов). В течение 12 месячного наблюдения выявлялись нежелательные явления (НЯ) в основном в виде раздражительности – у 25 больных (10,4%), сонливости – у 20 больных (8,3%), головной боли – у 15 больных (6,25%), агрессивности – у 14 больных (5,8%), диспепсии – у 13 больных (5,4%), насморка – у 11 больных (4,6%), головокружения у 10 больных (4,2%), повышение аппетита у 2 больных (0,8%), шаткости походки - у 2 больных (0,8%), диплопии – у 1 (0,4%), сыпи – у 1 больного (0,4%). Все эти явления были в основном дозозависимыми и снижались при коррекции дозы и проходили в результате развития толерантности к препаратам (рис. 2.16).

Только у 13 пациентов (5,4%) из 240 нежелательные явления были серьезными и требовали отмены препарата в течение первого года. Это были головокружения у 6 больных (2,5%), шаткость походки – у 4 (1,7%), диплопия, агрессивность, выраженная сонливость – по одному случаю (по 0,4%). 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 (1-2года) и долгосрочное (до 5 лет) удержании на терапии (см. ниже).

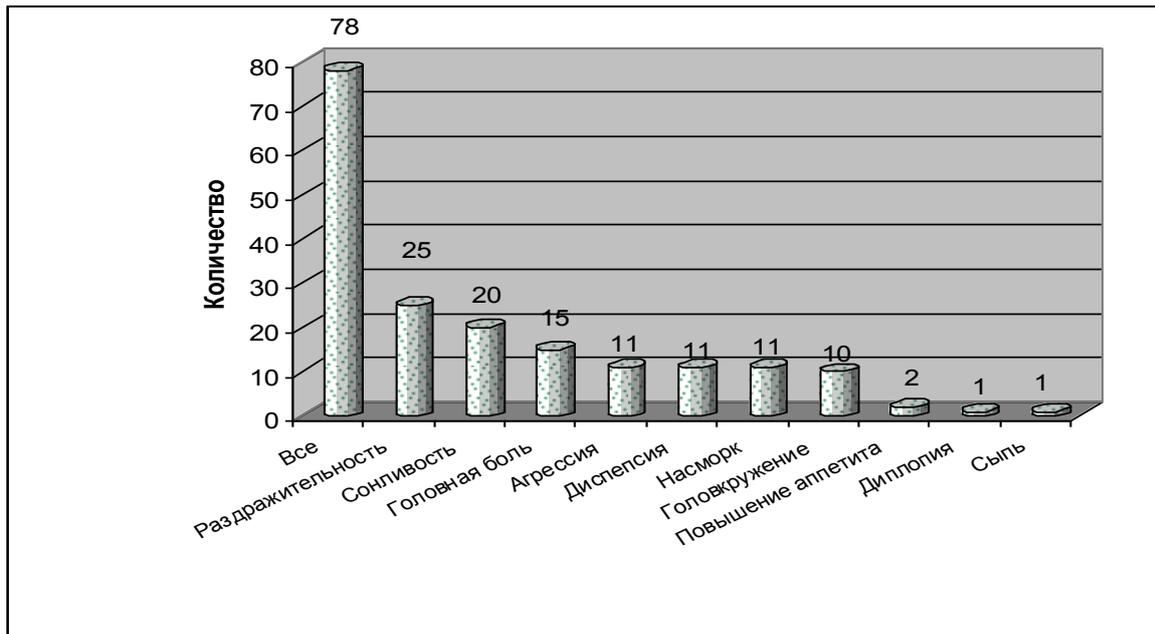


Рисунок 2.16. Частота случаев нежелательных явлений у больных с фармакорезистентной эпилепсией в процессе лечения

У пациентов с фармакорезистентными эпилепсиями ( $n=240$ ) аггравации (7,9%) и СНЯ (5,4%) за первый год имели место у 32 больных из 220 с леветирацетамом (13,3%), в том числе: у 13 при назначении ЛЕВ с ВПК, 15 – ЛЕВ с КБЗ, 1–ЛЕВ с ЛТД и 3–ЛЕВ с ТПМ. У 30 больных, принимающих ЛСМ в комбинации, аггравация и СНЯ были вдвое реже, в 2 случаях (6,6%) (табл.2.26, 2.28).

### 2.3.7 Удержание на терапии леветирацетамом в комплексе с карбамазепином и препаратами вальпроевой кислоты

Контрольными точками для оценки долгосрочного удержания на терапии явились абсолютное и относительное число лиц с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, принимающих соответствующую комбинацию препаратов в первый и последующие до 5 лет годы (рис. 2.17).

Данные конечные точки мы оценивали для двух основных групп с дополнительной терапией леветирацетамом в сочетании с карбамазепином (ЛЕВ+КБЗ,  $n=95$ ) и леветирацетамом в сочетании с препаратами вальпроевой кислоты (ЛЕВ+ВПК,  $n=95$ ).

В течение первого года лечения с момента начала терапии из-за серьезных нежелательных явлений и аггравации приступов 15 пациентам из группы ЛЕВ+КБЗ было отменено лечение. При этом у 4 больных из-за головокружения, одному – диплопии в глазах, одному – шаткости походки и одному – выраженной сонливости. У 8 пациентов отмена произошла из-за аггравация с или без НЯ. На лечении оставались 80 человек (84%)

В течение второго года снижение чаще происходило из-за отсутствия эффекта у 12 человек и 1 случая появления 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, требующих смены курса. 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%).

Кумулятивный эффект изображен на рисунке 2.17.

В группе ЛЕВ+ВПК в первой конечной точке у 13 пациентов было отменено лечение в результате появления СНЯ: резко выраженного головокружения – у 2, пошатывания у 3 больных, агрессивности – у одного больного, а также аггравации приступов, повлекших чуть более поздних отказ – у 7 больных. 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 сильного 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 требовалась замена 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 ( $t=0,69$ ,  $p>0,05$ ).

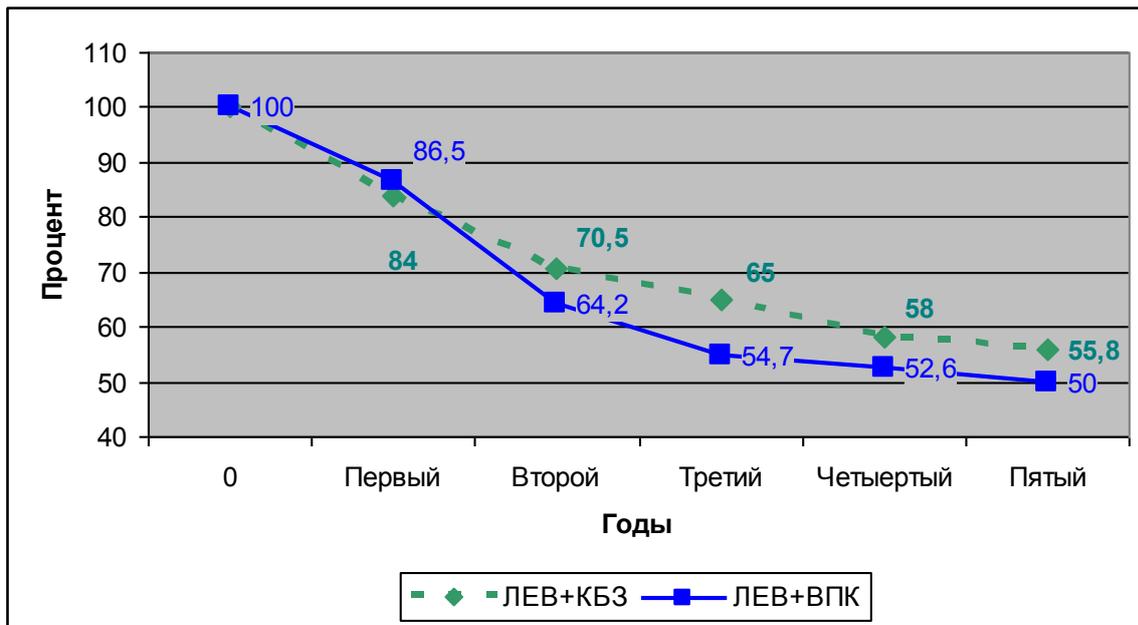


Рисунок 2.17. Удержание на терапии лиц с фокальной фармакорезистентной эпилепсией в группах комбинированного лечения леветирацетама с карбамазепином и препаратами вальпроевой кислоты

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

Таким образом, приверженность к терапии у 50-55,8% больных с фармакорезистентными формами эпилепсии при применении комбинации леветирацетама с карбамазепином и леветирацетама с препаратами вальпроевой кислоты составила более 5 лет (рис.2.17).

### **ГЛАВА 3. Результаты экспериментального исследования противоэпилептических препаратов: леветирацетама, вальпроевой кислоты, карбамазепина, ламотриджина, топирамата, лакосамида, бепродона**

#### **3.1 Материалы и методы**

Несмотря на множество противоэпилептических препаратов, по-прежнему остаётся актуальным изучение механизмов их патогенетического действия с применением моделирования судорожных состояний на животных и создание новых лекарственных средств, столь необходимых при лечении больных эпилепсией, особенно в случаях фармакорезистентности у труднокурабельных больных.

При исследовании эпилепсии *in vivo* на животных применяются различные методики провокации эпилептогенеза: механические (травматизация спинного и головного мозга, болевое воздействие), физические (звуковые и световые раздражения, гипертермия, электрические воздействия – модели минимального и максимального электрошока, локальная электростимуляция), химические методы, а также генетические модели (например, крысы линий WAG/Rij и GAERS). Широко распространены «киндлинг-модели», в первую очередь модели химические и электрические, когда фактор воздействует многократно с подпороговой стимуляцией, после чего мозг способен генерировать патологическую синхронизацию разрядов без введения агента. Формируется состояние повышенной судорожной готовности, охраняющееся длительное время после отмены эпилептогенного стимула.

Сама эпилепсия является клинически и патогенетически неоднородным заболеванием и потому применяется большое количество моделей, что позволяет исследовать различные аспекты этой патологии.

Методология изучения противоэпилептических препаратов в эксперименте хорошо разработана и обобщена в книгах и Методических рекомендациях [62,334].

Исследование противоэпилептических веществ в эксперименте позволяет оценить различные проявления и особенности их действия:

- количественно оценить влияние противоэпилептических веществ на число и длительность пароксизмальных разрядов;
- оценить влияние противоэпилептических веществ на временные параметры и частоту возникновения пароксизмальных разрядов в различных структурах мозга;
- определить в каких структурах мозга реализуется действие агента: ипси- и контралатеральная кора, гиппокампе, гипоталамусе, таламусе и др.;
- определить на какие очаги («мишени») оказывает влияние противосудорожное вещество – детерминантные или зависимые (первичные, зеркальные, вторичные, третичные);
- определить влияние ПЭП на двигательные (поведенческие) реакции в межприступный (интериктальный) период (фокальные подергивания, комплексные движения, «барабанные бой», боковое положение и др.) и гибель.

В настоящем исследовании были использованы тесты, наиболее широко используемые в России и за рубежом для оценки особенностей и механизма действия противоэпилептических препаратов.

### 3.1.1 Используемые препараты и экспериментальные животные

В эксперименте были использованы следующие препараты:

- Вальпроевая кислота (Депакин Хроно) 500мг (Санофи-Винтроп Индастри (Франция))
- Карбамазепин 200мг (Синтез ОАО (Россия))
- Ламотриджин 50мг (Ламиктал) (ГлаксоСмитКляйн Трейдинг ЗАО (Россия))
- Топирамат 50мг (Топамакс) (Джонсо ни Джонсон (Россия))
- Леветирацетам 500мг (Кеппра) (UCB Pharma S.A. (Бельгия))

- Лакосамид 50мг (Вимпат) (UCB Pharma S.A. (Бельгия))

Исследования выполнены на самцах аутбредных половозрелых белых крыс массой 220-250 г и мышей массой 18-29г, полученных из питомника РАМН «Столбовая» (Московская область). Содержание животных в виварии ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН соответствует Приказу Минздравсоцразвития РФ №708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Животные содержались на постоянном доступе к корму и воде – предоставлялся полный рацион экструдированного брикетированного корма (ГОСТ на корм Р 50258-92) и питьевая вода; при температурном режиме 20-22°C, при световом режиме – 12 часов свет/12 часов темнота; в полипропиленовых клетках с решеткой из цинкохромовой стали, с обеспыленной подстилкой из деревянной стружки по 8 крыс в каждой клетке (Т/4А) размером 580 x 375 x 200 мм.

Содержание животных осуществлялось в соответствии с нормативным документом «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев», утвержденным Главным Государственным санитарным врачом 06.04.1973 г. №1045-73. Организация работы соответствует этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных (Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 123 от 18 марта 1986г. Страсбург, 1986. 15 с.; Об утверждении правил лабораторной практики: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19 июня 2003г. М., 2003. 22 с.).

### 3.1.2 Тест максимального электрошока

Наиболее распространенной моделью эпилепсии *in vivo* первой линии является электрошоковое воздействие – генерализованная электрическая стимуляция мозга, приводящая к периодическому и синхронному возбуждению нейронов, что в свою очередь проявляется патологической спайк-волновой активностью. Для всех судорог, вызываемых электрическим воздействием, характерна генерализация припадка.

В модели максимального электрошока (МЭШ) судорожные пароксизмы провоцируются применением переменного тока высокого напряжения и частоты и небольшой длительности. Припадок клинически проявляется тоническими судорогами (тонусом), выражающимися в ригидной экстензии задних и передних конечностей [228].

Пароксизмы при максимальном электрошоке имеют признаки генерализованных тонико-клонических судорог [274,310,335,336, 383, 19].

Судороги, вызванные максимальным электрошоком, прежде всего моделируют генерализованные приступы и в основном генерируются стволом мозга, в меньшей степени кортикальными и субкортикальными регионами. Увеличение локального мозгового кровотока во время тонических судорог также распространяется на ретикулярную формацию, мозжечок, черную субстанцию и верхние бугорки после инициации в нижних бугорках [193].

Клонико-тонические судороги – тоническая флексия и тоническая экстензия у крыс проявляются коротким периодом тонической флексии длительностью 2-3с., после чего наступает более длительная тоническая экстензия длительностью 10-12с. У мышей продолжительность фаз флексии и экстензии немного меньше [390].

В наших исследованиях эксперименты проводили на беспородных белых мышах массой 18-29г. Электростимуляция проводилась через корнеальные электроды (50Гц, 50мА), длительностью 0,2с. Основным показателем – максимальная тоническая экстензия задних конечностей [55, 60,62, 334].

Оценивались способность исследуемого вещества предупреждать развитие тонической экстензии при его введении внутривентриально за 30 минут перед проведением МЭШ. Для определения ЭД50 - эффективной дозы вещества, оказывающей противосудорожный эффект у 50% животных использовалось по меньшей мере 3 дозы вещества и каждая доза испытывалась на 10 животных (n=30).

### 3.1.3 Тест антагонизма с коразолом

Тест антагонизма с коразолом является методикой моделирования первично-генерализованных судорог. Химически индуцированные судороги, как правило, проявляются генерализованными судорожными припадками, вплоть до развития эпилептического статуса. Найдено достаточно много веществ – конвульсантов: коразол тиосемикарбазид, бикукулин, бемегрид, пикротоксин, прокаин, кокаин и многие другие вещества с различными механизмами действия, которые вызывают судороги этого типа. Условно выделяют вещества усиливающие процессы возбуждения, блокирующие тормозные механизмы, нарушающие энергетический метаболизм, тормозящие транспорт ионов.

В настоящем исследовании был использован известный модельный хемоконвульсант – коразол (пентилентетразол ПТЗ), широко используемый в качестве агента, моделирующего как хроническую эпилепсию, так и острый эпилептический пароксизм. [62,63].

Коразол способен взаимодействовать с двумя подклассами бензодиазепиновых рецепторов. Высказано предположение, что первый тип бензодиазепиновых рецепторов участвует в противосудорожном и анксиолитическом действии бензодиазепинов, тогда, как второй тип рецепторов обеспечивает седативное действие и атаксию. Полагают, что судорожное действие коразола связано с его конкурентным взаимодействием с бензодиазепиновыми рецепторами и последующим блокирующим влиянием на ГАМК рецептор. Развитие судорожной активности сопровождается повышением внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{++}$  в нейронах. Судорожное действие коразола объясняется его влиянием на двигательные зоны коры головного мозга; помимо клонического, при коразоловых судорогах наблюдается и тетанический компонент, связанный с его действием на спинной мозг.

Опыты проводились на беспородных белых мышах массой 18-26г. Каждая доза исследовалась на 10 животных. Коразол вводили подкожно в область шейного отдела спины. На первом этапе исследования определялась кривая зависимости доза-эффект для коразола. Методом пробит-анализа (Litchfield,

Wilcoxon) [332] подбиралась доза, вызывающая судороги у 97% животных (СД97), которая составила 100мг/кг. После введения этой дозы у животных развивались судорожные проявления в следующей последовательности:

- а) одно и более миоклоническое подергивание всего тела;
- б) повторяющиеся клонические судороги передних и/или задних конечностей длительностью более чем 3с без потери рефлекса переворачивания;
- в) генерализованные клонические судороги передних и задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания;
- г) тоническая экстензия передних конечностей с потерей рефлекса переворачивания;
- д) тоническая экстензия передних и задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания.

Для определения противосудорожной активности веществ коразол вводили после противосудорожного вещества на пике его максимального эффекта и затем проводили регистрацию судорог в течение 30-60 минут. Основным показателем судорожной активности явилось наличие генерализованных судорог с утратой рефлекса переворачивания [55,60, 62, 334, 385]

Животные, у которых не наблюдалось судорог после введения вещества и затем коразола в течение 30 минут, рассматривались как защищенные. Исследовались несколько доз соединения. На основании полученных данных методом пробит-анализа (Litchfield, Wilcoxon)[32] рассчитывалась и эффективная доза ЭД50 с 95% доверительными интервалами [111, 249 ].

#### 3.1.4 Кобальт индуцированная модель хронической очаговой эпилепсии

Кобальт индуцированная модель эпилепсии это методика эпилептогенного хронического очага, вызванного аппликацией кобальта у крыс. Для оценки противосудорожной активности веществ и их комбинаций при вторично-генерализованных судорогах и эпилептическом статусе (ЭС) целесообразно применение экспериментального моделирования, основанного на применении нейротоксина гомоцистеина тиолактона у крыс с кобальт-индуцированным

эпилептогенным очагом, позволяющим выявить патогенетические механизмы и основные «мишени» действия препаратов.

Исследование проведено на самцах аутбредных половозрелых белых крыс массой 220-280 г с использованием методики создания хронического эпилептогенного очага, вызванного аппликацией кобальта, которая моделирует парциальные (фокальные) и вторично-генерализованные судороги в хроническом эксперименте. Методика используется для изучения механизмов действия противосудорожных веществ в России и за рубежом [1, 59, 62, 217, 297, 435].

Методика создания хронического эпилептогенного очага, вызванного аппликацией кобальта рекомендована официальным Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [62].

Операции по вживлению электродов проводились под хлорал-гидратным наркозом (430 мг/кг, внутривенно). Кортиковые электроды изготавливались из нихромовой проволоки диаметром 120 микрон, в лаковой изоляции. В качестве подкорковых электродов использовалась нихромовая проволока диаметром 70-90 микрон. Концы электродов припаивались к серебряным штырькам, которые крепились на поверхности черепа зубным протакрилом. Кончик электрода, погружаемый в структуры мозга зачищался.

Животным вживлялись долгосрочные электроды:

- в двигательную зону коры правого и левого полушария,
- дорзальный отдел гиппокампа правого и левого полушария
- латеральные ядра гипоталамуса правого и левого полушария

Электроды вживлялись с помощью стереотаксического прибора. Координаты подкорковых структур рассчитывались по атласу мозга крыс (Буреша) [224]. Индифферентный электрод, используемый при монополярной записи, помещался в носовую кость черепа.

Запись биоэлектрической активности производилась в условиях свободного передвижения животного по экспериментальной камере. Для того, чтобы избежать артефактов от движения штырьков, использовались специальные пружинные контакты. Отводящие провода помещались в общий экран, который

заземлялся. Все вышеуказанные приспособления позволяли производить безартефактную запись электроэнцефалограмм крыс в условиях свободного поведения животных.

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 для последующей обработки данных.

*Методика создания хронического кобальтового эпилептогенного очага*

Аппликация кобальта на кору головного мозга крысы вызывает гиперактивность нейронов коры, локализованных в месте введения. С этой целью в кости черепа просверливалось трепанационное отверстие, в которое вводилась стеклянная канюля с порошком кобальта (диаметр канюли соответствовал диаметру отверстия и не превышал 1 мм). Канюля опускалась на поверхность коры (твердая мозговая оболочка предварительно вскрывалась тонкой инъекционной иглой).

Гиперактивность нейронов выражается в появлении эпилептиформных пароксизмальных разрядов на ЭЭГ. Формирующийся эпилептогенный очаг является началом развития динамической постоянно усложняющейся структурно-функциональной системы. Функциональная организация этой системы характеризуется наличием детерминантного и зависимых очагов; детерминантный очаг усиливает и синхронизирует активность других очагов, объединяя их в единый комплекс (рис. 3.1).

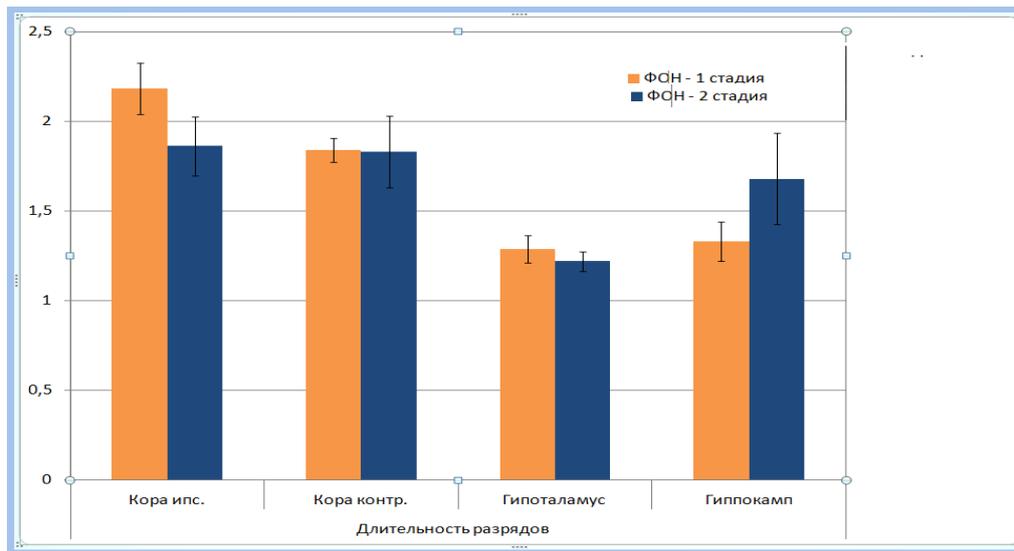


Рисунок 3.1. Стадии формирования epileptической системы, вызванной аппликацией кобальта на сенсомоторную кору мозга

В развитии epileptической системы, вызванной аппликацией кобальта на сенсомоторную кору мозга, выделяют несколько стадий. Основными из них являются следующие:

- первая стадия формирования первичного и вторичного epileptогенных очагов через 24-48 часов после операции (аппликации кобальта)
- вторая стадия генерализованной epileptиформной активности (ЭпиА) в различных структурах мозга со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов на 5-7 день после аппликации.

#### *Этапы ЭЭГ исследования*

Изучение динамики изменения биоэлектрической активности мозга крыс проводилось отдельно на первой и второй стадиях развития epileptической системы (рис. 3.2).

На первой стадии формирования первичного и вторичного epileptогенных очагов регистрация биоэлектрической активности проводилась через 24-48 часов после аппликации кобальта.

На второй стадии генерализованной epileptиформной активности (ЭпиА) в различных структурах мозга со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов и формированием вторичных epileptогенных очагов регистрация биоэлектрической активности проводилась на 5-7 день после

аппликации кобальта.

Регистрации биоэлектрической активности проводилась в течение 30-40 минут до введения противосудорожного вещества и через 15, 30, 60 и 120 минут после введения вещества. Опыты проводили в первую половину дня. Запись проводили на электроэнцефалографе-18 («О.Т.Е. Biomedica» Италия) с последующей обработкой ЭЭГ на компьютере IBM PC/AT 486 с использованием программы BRAINSYS для анализа пароксизмальной активности.

Для вычисления локализации источника пароксизмальной активности разработан метод оценки ведущей структуры мозга в эпилептогенезе по скорости появления эпилептических разрядов в различных структурах. Критерием наличия судорожной активности являлось отклонение от нулевой линии на расстояние в единицах среднеквадратичного отклонения. Для каждого животного записывались и вычислялись следующие показатели биоэлектрической активности головного мозга: число пароксизмальных разрядов за 1 минуту, длительность пароксизмальных разрядов за 1 минуту по сумме этих показателей. Определялась детерминантная структура ЭпиА.

Параметры регистрировались в следующих структурах: ипсилатеральной левой коре, контралатеральной правой сенсомоторной коре, латеральном гипоталамусе (слева), дорзальном гиппокампе (слева). Исходя из показателей биоэлектрической активности исследуемых структур головного мозга, для каждого животного, вычислялись средние показатели для группы, с последующей обработкой по отдельным временным интервалам для каждой из структур. Определялась структура мозга – «мишень», на которую оказывает влияние исследуемое вещество.

Схема ЭЭГ исследований представлена на рисунке 3.2.

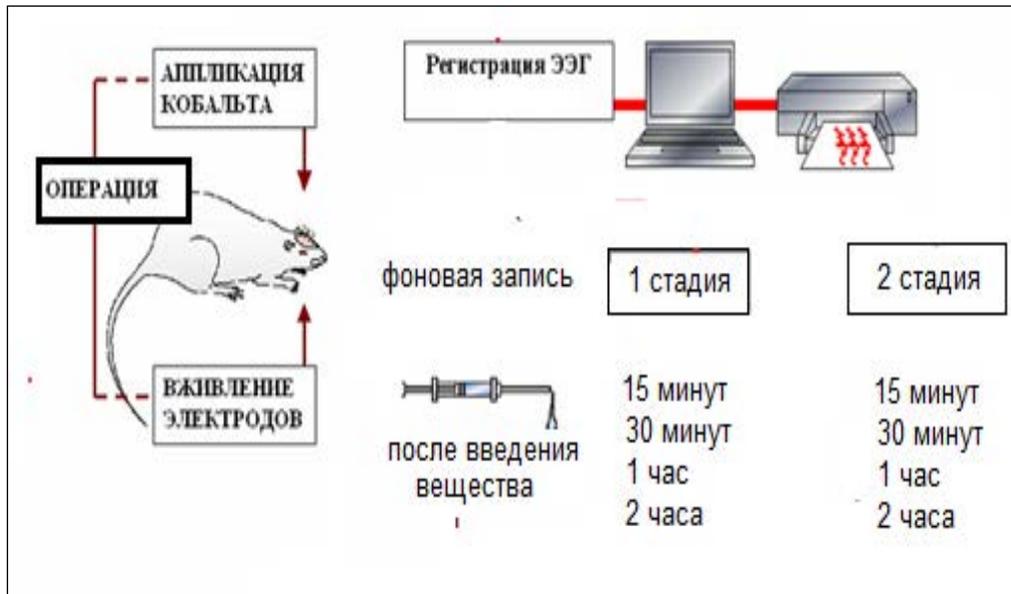


Рисунок 3.2. Схема ЭЭГ исследований

### 3.1.5 Модель эпилептического статуса

Кобальт-гомоцистеиновая модель эпилептического статуса впервые была применена Walton and Treiman в 1988 г. Генерализованные судорожные припадки могут быть вызваны путем внутрибрюшинного введения D,L-гомоцистеина тиолактона (ГМЦ) крысам с корковыми поражениями кобальтом [422]. При этом происходит вторичная генерализация в виде очаговых моторных припадков, что определяет уникальность этой модели эпилептического статуса. Активация эпилептического очага происходит путем аппликации металлического кобальта в сенсомоторной области коры. После появления поведенческой и электрографической судорожной активности животным вводится гомицистеина тиолактон. Приступы происходят в пределах от 10 до 15 мин после введения ГМЦ. Вторично генерализованные тонико-клонические припадки наблюдаются в течение 30 мин после инъекции ГМЦ. ЭЭГ паттерны очень похожи на те, которые наблюдаются в момент ЭС.

Эксперименты проводились на белых беспородных крысах-самцах массой тела 220–280 г с хронически вживленными электродами и кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом в сенсомоторной области коры. Эпилептогенный очаг создавался по методике эпилептогенного хронического очага, вызванного аппликацией кобальта у крыс по методике, описанной выше.

На 7 день после аппликации кобальта крысам контрольной и испытуемой групп, со стойкими изменениями биоэлектрической активности (наличие характерного фона) в структурах мозга, вводили гомоцистеина тиолактон (D,L-homocysteine thiolactone, НСТ) непосредственно перед использованием, что приводило к развитию электроэнцефалографического и моторно-поведенческого статуса (рис. 3.3).



Рисунок 3.3. Схема эксперимента в модели эпилептического статуса

Для оценки способности веществ устранять развившийся эпилептический статус, исследуемое вещество (внутрибрюшинно) вводили на фоне развившегося электрографического статуса, и эффект соединения регистрировали через различные интервалы после его введения. Способность вещества устранять эпилептический статус оценивали по уменьшению проявлений развернутого эпилептического приступа в электрограммах различных структур мозга (ипси- и контралатеральная кора, гиппокамп и гипоталамус), вторично-генерализованных тонико-клонических судорог и по моторно-поведенческим показателям (фокальные подергивания, комплексные судорожные движения, «барабанный бой», боковое положение, гибель)

### 3.1.6 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:  $KOG = \frac{1}{2} \ln(1+J/1-J)$ , где КОГ – нормализованный коэффициент когерентности;  $J = \sqrt{\dots}$  когерентность (Дж.Бендат, А.Пирсол, 1989) [41]. Проводили анализ функции когерентности между разными областями коры и подкорковыми структурами (однополушарной и межполушарной)-контралатеральная кора, ипсилатеральной кора, ипсилатеральный гиппокамп и ипсилатеральный гипоталамус. Количественные изменения функции когерентности были исследованы в традиционных полосах частот выраженные в Гц.

### 3.1.7 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). После обработки эпох записи ЭЭГ на выходе получали графики спектральной мощности, в которых на оси абсцисс отложены значения частоты биоэлектрической активности в Гц, по оси ординат - ее мощности в мкВ<sup>2</sup>, вычисляемая для данной частоты за анализируемый отрезок времени. Данные характеристики позволяли судить о выраженности отдельных ритмов в определенных структурах мозга при разных функциональных состояниях, с распределением суммы синусоидальных сигналов внутри и между полушариями.

### 3.1.8 Морфологический контроль

После окончания опытов мозг животных подвергался морфологическому контролю для установления расположения электродов. С этой целью мозг вместе с черепом и закрепленными на нем электродами помещался в 5% раствор нейтрального формалина. После фиксации в 5% растворе формалина мозг резали на замораживающем микротоме (фронтальные срезы). Срезы мозга толщиной около 60 микрон фотографировались (рис.3.4, 3.5).



Рисунок 3.4. Срез на уровне латерального гипоталамуса со вживленным электродом

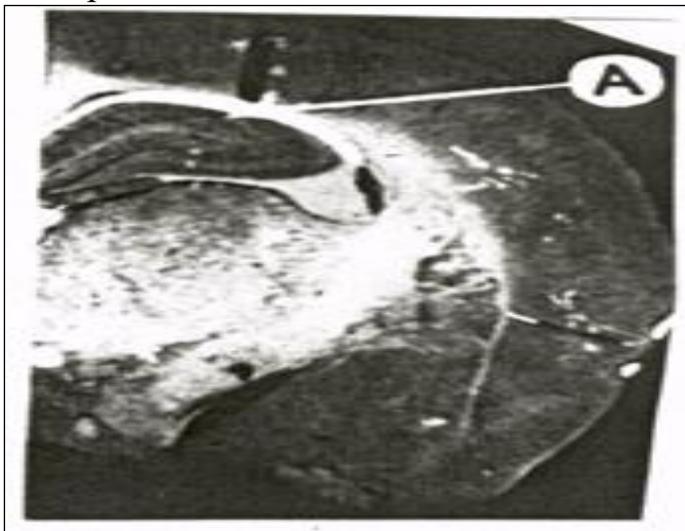


Рисунок 3.5. Срез на уровне дорзального гиппокампа со вживленным электродом

*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).

## 3.2 Результаты экспериментального исследования различных противосудорожных веществ

3.2.1 Исследование динамики развития эпилептической активности (ЭпиА) у контрольных крыс с кобальтовой эпилепсией

Динамика ЭпиА у самцов крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом изучалась на протяжении 5-7 суток после аппликации порошка металлического кобальта на сенсомоторную зону левого полушария.

Установлено, что на первой стадии развития эпилептической системы (ЭпиС), в электрокортикограммах ипсилатерального полушария среднее число разрядов составляло  $11,12 \pm 0,87$  в мин, длительность -  $2,19 \pm 0,14$  сек. В электрокортикограммах контралатерального полушария число разрядов составляло  $-10,62 \pm 1,32$  в мин, а длительность -  $1,84 \pm 0,07$  сек. В электрограммах дорзального гиппокампа число разрядов составляло -  $10,26 \pm 0,76$  в мин, длительность -  $1,33 \pm 0,11$  сек. В электрограммах латерального гипоталамуса число разрядов составляло  $10,14 \pm 1,01$ , длительность -  $1,29 \pm 0,08$  сек. Результаты исследования суммированы на рисунках 3.6. и 3.7.

На второй стадии развития ЭпиС в электрокортикограммах ипсилатерального полушария число разрядов составляло  $10,66 \pm 0,35$  за мин, длительность -  $1,79 \pm 0,14$  сек. В контралатеральном полушарии число разрядов составляло  $11,90 \pm 1,33$  за мин, длительность -  $1,84 \pm 0,07$  сек. В электрограммах дорзального гиппокампа число разрядов составляло  $12,82 \pm 0,75$ , длительность  $1,33 \pm 0,11$  сек. В электрограммах латерального гипоталамуса число разрядов составляло  $11,98 \pm 0,92$  в мин, длительность  $1,29 \pm 0,08$  сек.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что на первой стадии развития ЭпиС эпилептическая активность у контрольных крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом была более выражена в электрокортикограммах ипсилатеральной коры, тогда как в подкорковых структурах - латеральном гипоталамусе и дорзальном гиппокампе эпилептиформная активность была представлена в меньшей степени.

В противоположность этому, на второй стадии развития эпилептической системы (5-7 день) ЭпиА была более выражена в подкорковых структурах и особенно в дорзальном гиппокампе.

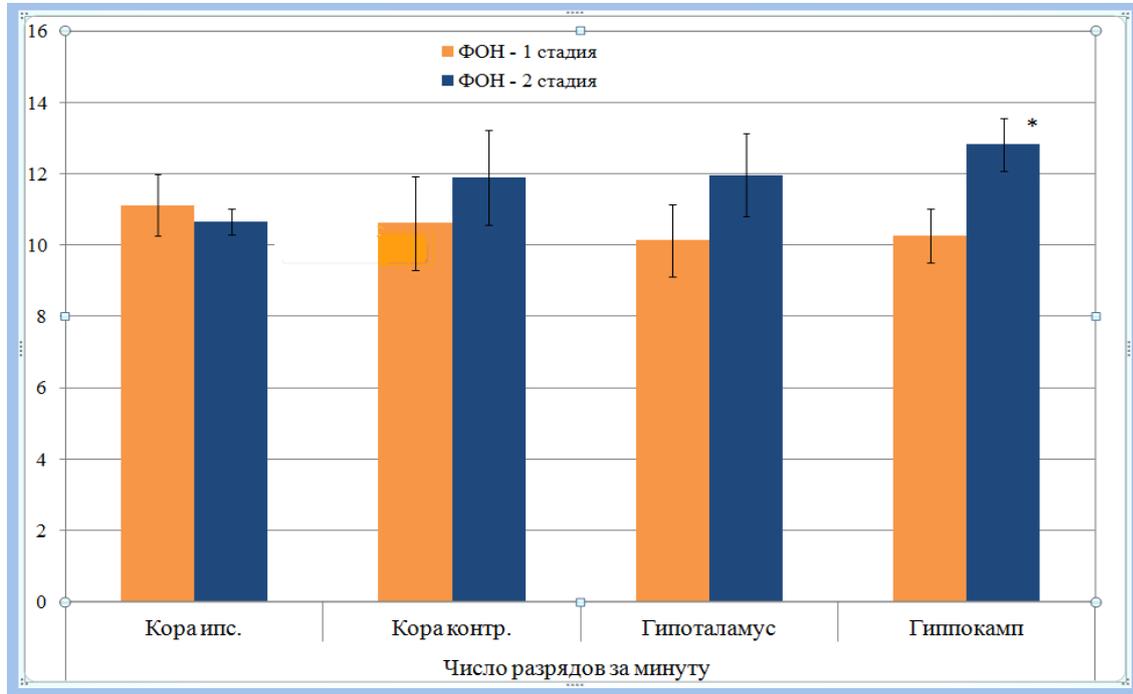


Рисунок 3.6. Показатели числа разрядов за минуту в разных структурах мозга крыс на первой и второй стадии развития эпилептической системы

Примечание: \* достоверность различий при  $P < 0,05$  по сравнению с 1-й стадией

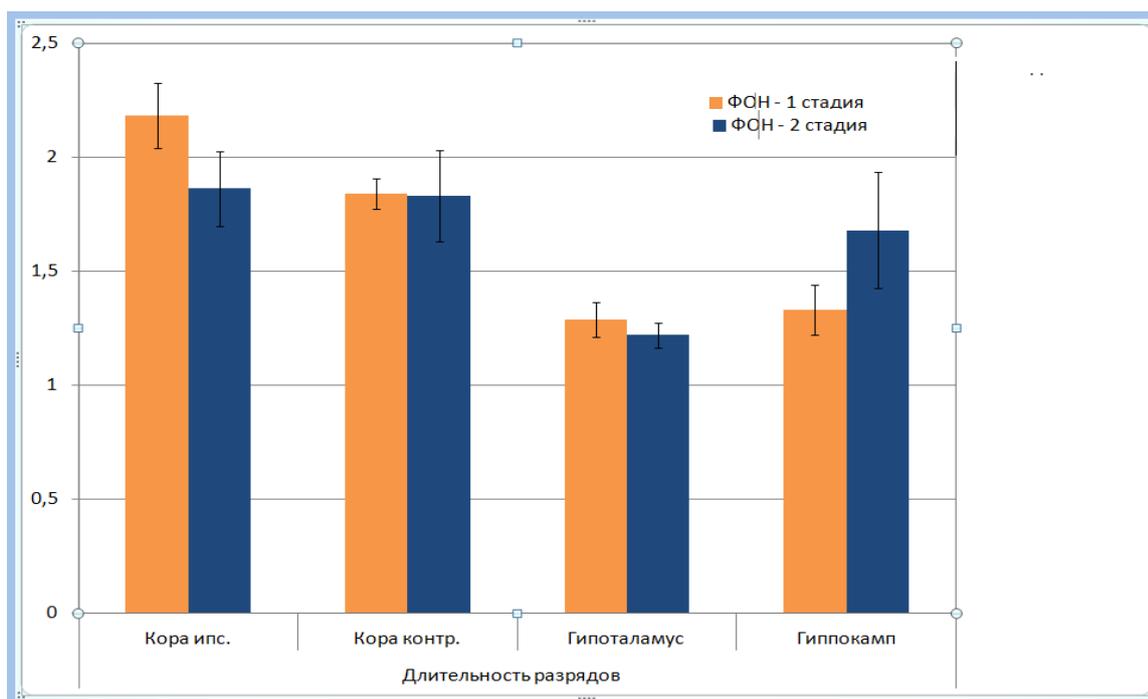


Рисунок 3.7. Показатели длительности разрядов ЭпиА в разных структурах мозга крыс на 1-й и 2-й стадиях развития Эпи системы (сек)

Полученные в настоящем исследовании данные о состоянии эпилептической системы на 1-й и 2-й стадиях ее развития у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом соответствуют результатам исследований, полученным ранее [1, 59, 217,425].

3.2.2 Исследование особенностей механизмов действия вальпроевой кислоты и леветирацетама на экспериментальных моделях очаговой эпилепсии и эпилептического статуса

В последнее десятилетие в клиническую практику эпилепсии вошел новый ПЭП 3 поколения леветирацетам (ЛЕВ). проведение сравнительного изучения электрофизиологических механизмов действия и эффектов вальпроевой кислоты (ВПК) и леветирацетама (ЛЕВ) в условиях экспериментальной фокальной эпилепсии и эпилептического статуса (ЭС).

ЭпиА, вызванную аппликацией кобальта на сенсомоторную кору мозга, исследовали на стадии формирования первичного и вторичного эпилептогенных очагов через 24-48 часов после операции (I стадия) и на стадии сформированной эпилептической системы (ЭпиС), характеризующейся генерализованной эпилептической активностью (ЭпиА) со стабильным уровнем синхронизированных разрядов – на 5-6 сутки (II стадия).

ЛЕВ в дозе 200 мг/кг и ВПК в дозе 100мг/кг – вводили внутривентриально (в/б) однократно через 48 ч и однократно 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 биэлектрической активности в структурах мозга внутривентриально вводили гомоцистеина тиалактон (ГМЦ) и тем самым моделировали эпилептический статус (ЭС), провоцируя развитие вторично-генерализованных тонико-клонических судорог.

У контрольных животных развитие ЭпиС после аппликации кобальта сопровождалось постепенным нарастанием ЭпиА и изменением детерминантных структур, участвовавших генерации разрядов.

Анализ биоэлектрической активности в структурах мозга крыс (ипси- и контрлатеральная кора, гипоталамус, гиппокамп) 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 ЭпиА и более выраженное ЭпиА в ипсилатеральной коре, что свидетельствует о формировании детерминантной (ведущей) структуры. ЭпиА на I стадии развития ЭпиС в латеральном гипоталамусе и контрлатеральной коре была менее выражена (табл. 3.1)

На II стадии развития ЭпиС по мере распространения ЭпиА формировались вторичные «зеркальные» и подкорковые эпилептические очаги. У крыс до получения ПЭП (фон) формировался вторичный очаг в гиппокампе, увеличивалось число разрядов и их длительность в этой структуре, а также отмечена высокая разрядная активность в контрлатеральной коре. На II стадии развития ЭпиС опережение в возникновении ЭпиА отмечено в контрлатеральной коре и гипоталамусе, что свидетельствует об изменении детерминантной структуры относительно I стадии (табл. 3.1). В итоге, к 5-6-м суткам во всех исследуемых структурах мозга развилась стойкая ЭпиС с генерализованной ЭпиА.

При сравнении спектров мощности всего диапазона волн показано, что на II стадии ЭпиС по сравнению с I 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. 3.8).

Таблица 3.1. Число и длительность разрядов эпилептической активности у крыс на стадиях развития эпилептической системы на модели кобальтовой эпилепсии

Структуры мозга экспериментальных животных	1 стадия		2 стадия	
	Число разрядов за минуту	Продолжительность разрядов ЭпиА, в сек	Число разрядов ЭпиА за минуту	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 ипсилатеральный	16,2 ± 1,7	2,1 ± 0,3	17,2 ± 1,7	2,4 ± 0,2

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

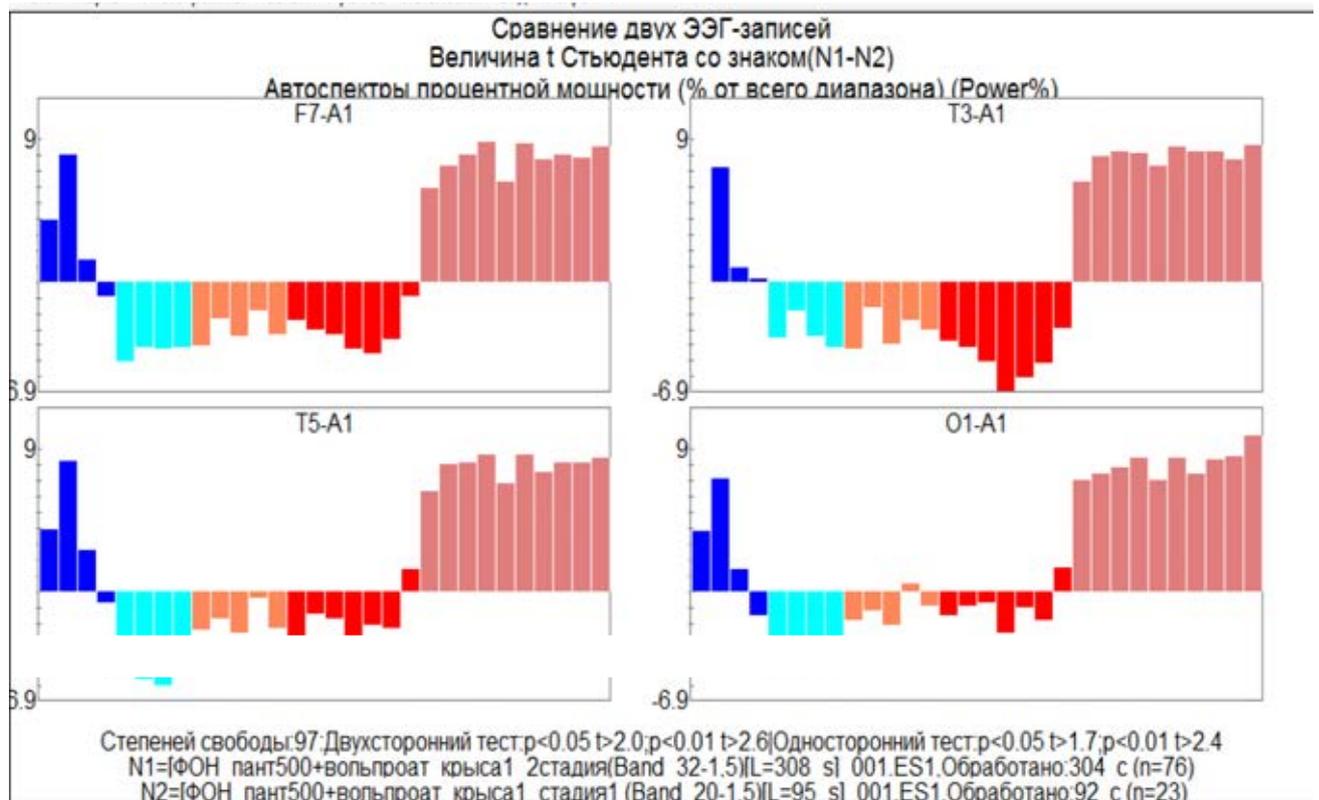


Рисунок 3.8. Сравнение спектров мощности в исследуемых структурах мозга 2-й стадии развития эпилептической системы с 1-й

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 ЭС, 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 снижает 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 (рис. 3.9).

На 2-й стадии развития ЭпиС при введении ЛЕВ в дозе 200 мг/кг наблюдалось снижение разрядной ЭпиА во всех исследуемых структурах мозга. 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.

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 биоэлектрической активности мозга крыс с кобальтовой эпилепсией на 5-6 день развития ЭпиС.

Таким образом, ЛЕВ слабо не влияет на 1-ю стадию развития ЭС, оказывая воздействие лишь на детерминантный очаг пароксизмальной активности - ипсилатеральную кору, и значительно подавляет ЭпиА на 2-й стадии развития ЭпиС с преимущественным воздействием на гиппокамп (рис. 3.9).

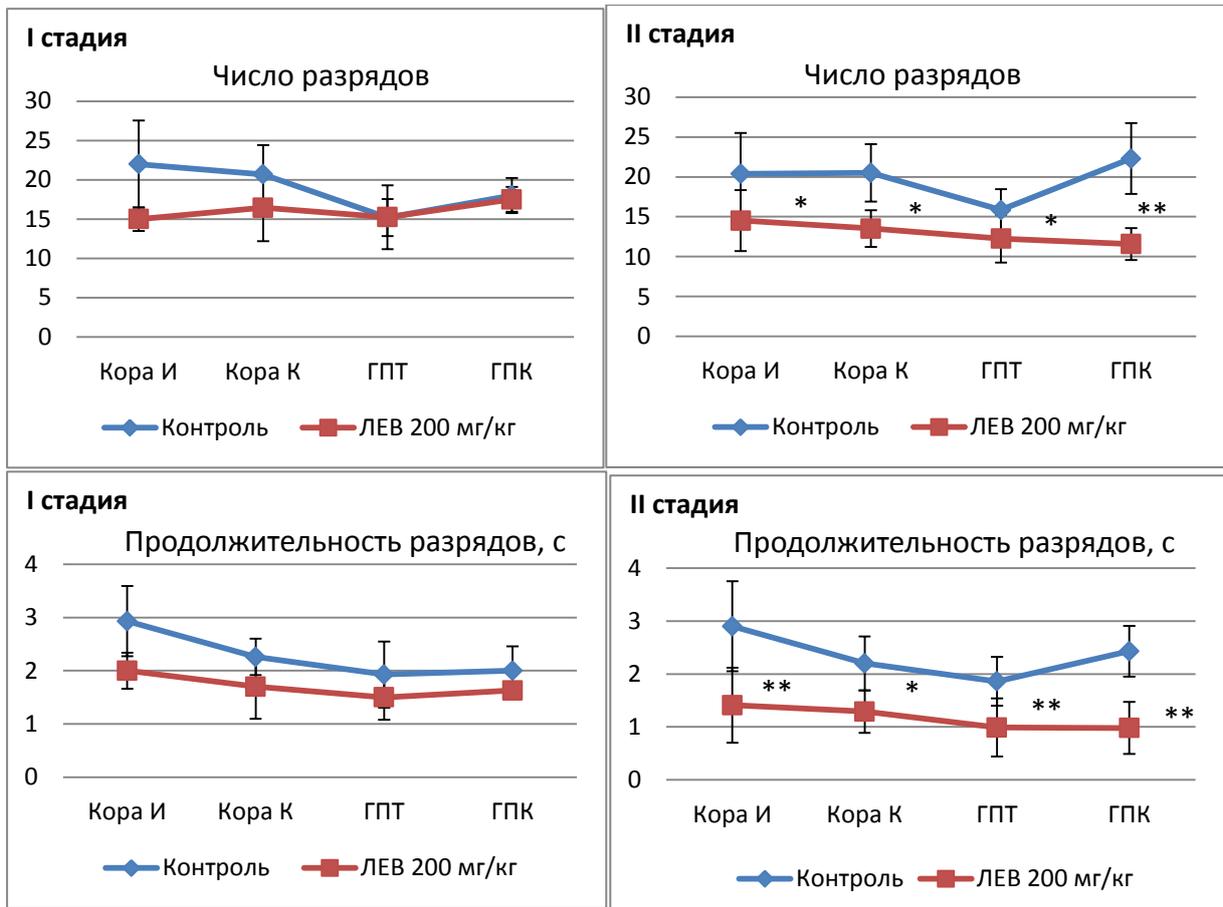


Рисунок 3.9. Влияние Леветирацетама (ЛЕВ) (200 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на I и II стадиях формирования ЭС

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 введение ВПК приводило к заметному, статистически достоверному сокращению числа и длительности разрядов ЭпиА в ипсилатеральной коре и гипоталамусе. Число разрядов и их длительность в гиппокапме были сопоставимы с данными показателями первых суток.

Анализ временных характеристик ЭпиА показал, что раньше всего разряды возникают в электрокортикограммах ипсилатеральной коры, что свидетельствует о ведущей роли данной структуры в развитии ЭпиА в этот период (рис. 3.10).

На II стадии развития эпилептической системы сохранялась ведущая роль ипсилатеральной коры в возникновении ЭпиА, регистрируемая по времени их возникновения, в то время как число и длительность разрядов превалировали в

контрлатеральной коре. ВПК в данный период вызывала значительное уменьшение числа разрядов во всех исследуемых структурах.

Наиболее резистентным к действию вещества оказался очаг ЭпиА в сенсомоторной области коры контрлатерального 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 в меньшей степени – гиппокампом (рис 3.10).

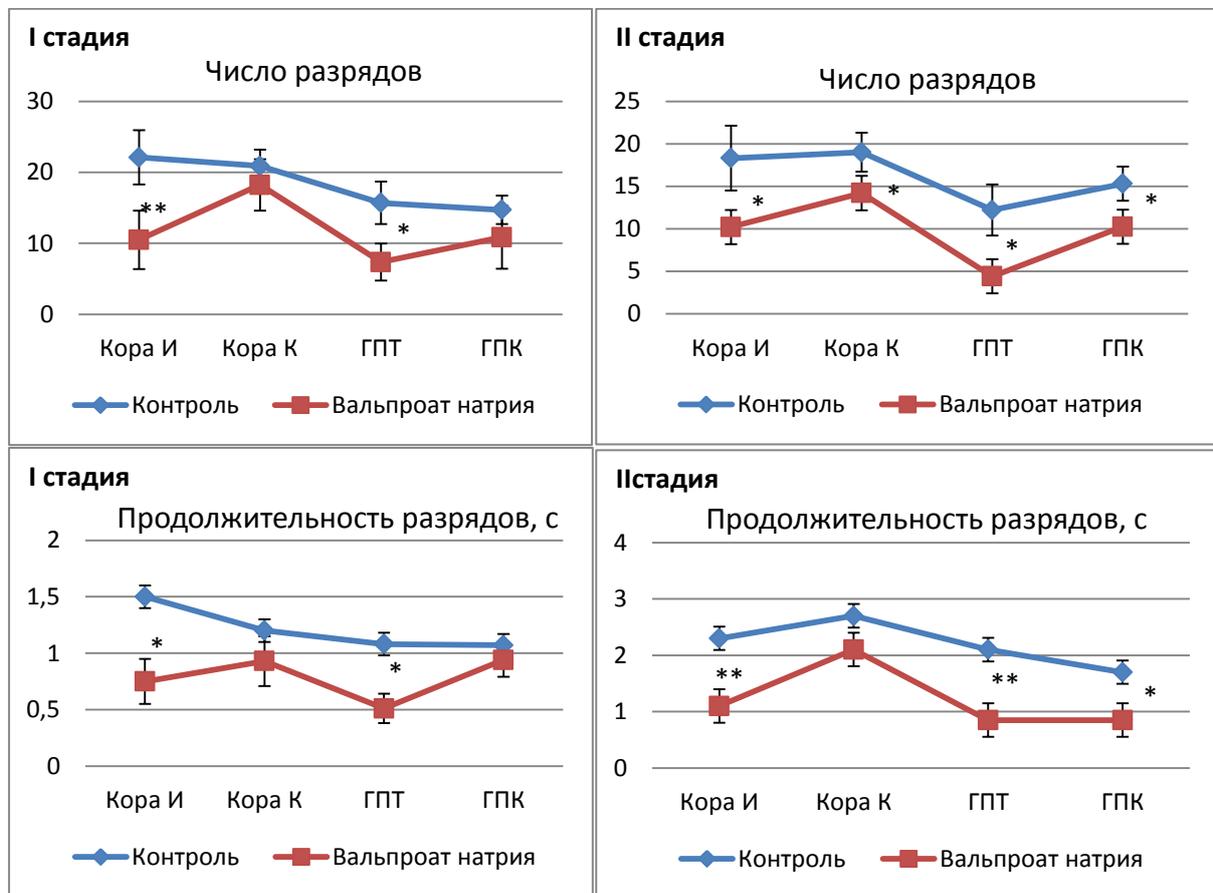


Рисунок 3.10. Влияние ВПК (100 мг/кг) на число и продолжительность судорожных разрядов в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на I и II стадии формирования ЭпиС.

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).

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

При создании модели эпилептического статуса у контрольных животных после введения ГМЦ во всех исследуемых структурах резко усиливалась ЭпиА: число разрядов повышалась в 2-3 раза; длительность разрядов ЭпиА увеличивалась постепенно вплоть до появления высокоамплитудных продолжительных (10-15сек), повторяющихся разрядов, которые сопровождались вторично-генерализованными тонико-клоническими судорогами.

Среди моторно-поведенческих реакций выделялись фокальные подергивания, сложные моторные комплексные движения - генерализованные клонические судороги с потерей рефлекса переворачивания. По окончании приступов более 50% контрольных животных погибли. Анализ временных характеристик ЭпиА показал синхронность возникновения приступов ЭпиА во всех структурах (рис. 3.11.).

При моделировании ЭпиС с помощью введения ГМЦ крысам с кобальт-индуцированным очагом наибольшее количество разрядов ЭпиА отмечено в ипсилатеральной и контрлатеральной коре, а их наибольшая длительность - в электрограммах гипоталамуса, что свидетельствует о значительной роли гипоталамуса в развитии эпилептического статуса [17].

Динамика изменения судорожной ЭпиА после введения ВПК (100 мг/кг) линейно зависела от времени введения препарата. Через 50 мин после введения ВПК во всех исследуемых структурах достоверно снижалась только продолжительность разрядов, тогда как уменьшение числа разрядов наблюдалось только в гипоталамусе (рис. 3.11, 3.12).

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) (рис 3.11).

Наряду со снижением пароксизмальной активности после введения ВПК моторные проявления ЭС подавлялись у 71% животных. 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 (рис. 3.11).

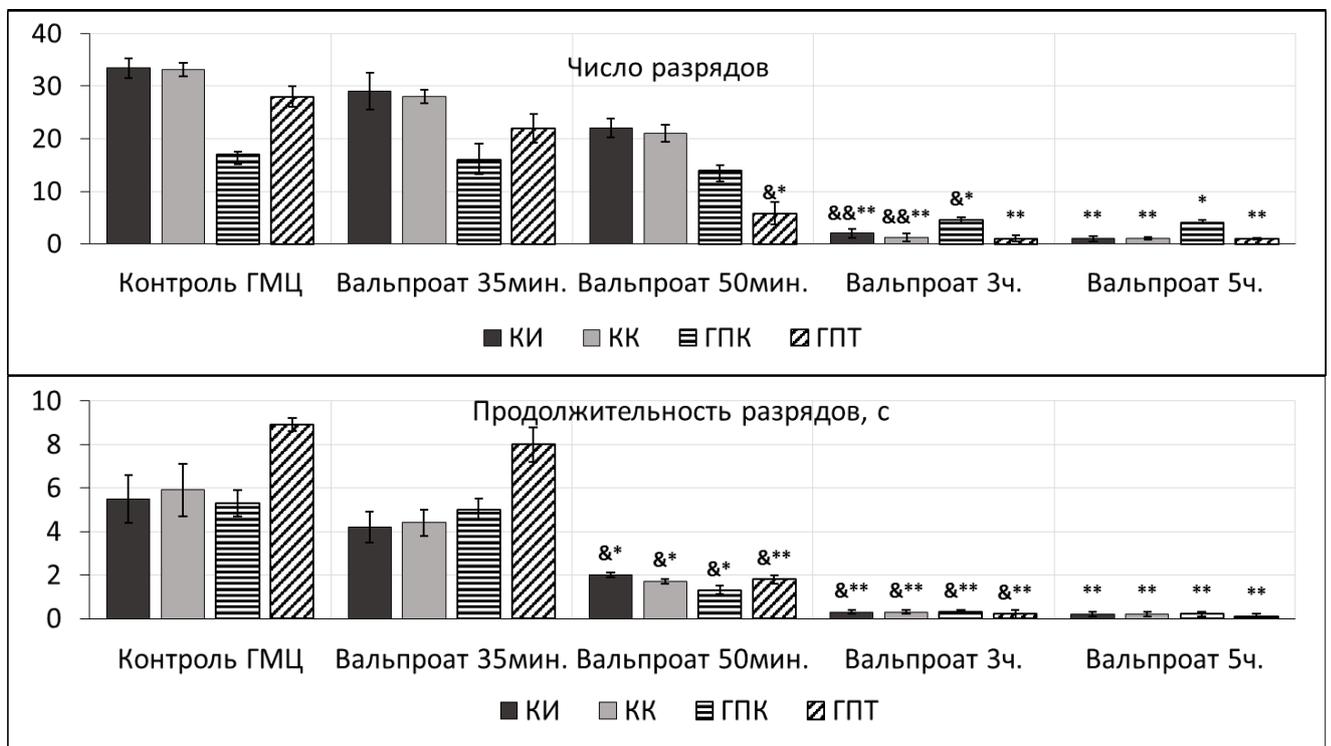


Рисунок 3.11. Влияние вальпроевой кислоты (ВПК) в дозе 100 мг/кг на количество и продолжительность судорожных разрядов ЭпиА в электрограммах структур мозга крыс с эпилептическим статусом, индуцированным нейротоксином гомоцистеинна тиолактоном (ГМЦ)

Примечание: ГМЦ – гомоцистеина тиолактон, КИ – кора ипсилатеральная; КК – кора контрлатеральная, ГПК – гиппокамп; ГПТ – гипоталамус. \* - достоверность отличий от группы контроля при  $P < 0,05$  и \*\* - при  $P < 0,01$  (критерий Стьюдента); #, & – достоверность отличий между предыдущим интервалом при  $P < 0,05$  (критерий Стьюдента).

Леветирацетам в дозе 200 мг/кг на фоне развившегося ЭпиС, вызванного введением ГМЦ, не приводил к снижению разрядной ЭпиА и не уменьшал

выраженность моторных проявлений. На электрограммах всех исследуемых структур регистрировались синхронные билатеральные разряды медленных волн с заостренными вершинами (рис. 3.12).

На фоне развернутого эпилептического статуса ЛЕВ (200 мг/кг) был неэффективен, он не устранял проявления пароксизмальной активности и не защищал от гибели животных, тогда как ВПК (100 мг/кг) снижала выраженность пароксизмальной активности во всех исследуемых структурах, особенно в коре (ипси- и контрлатеральной – в 33 раза) и гипоталамусе (в 28 раз), что сопровождалось подавлением генерализованных моторных проявлений и снижением 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.

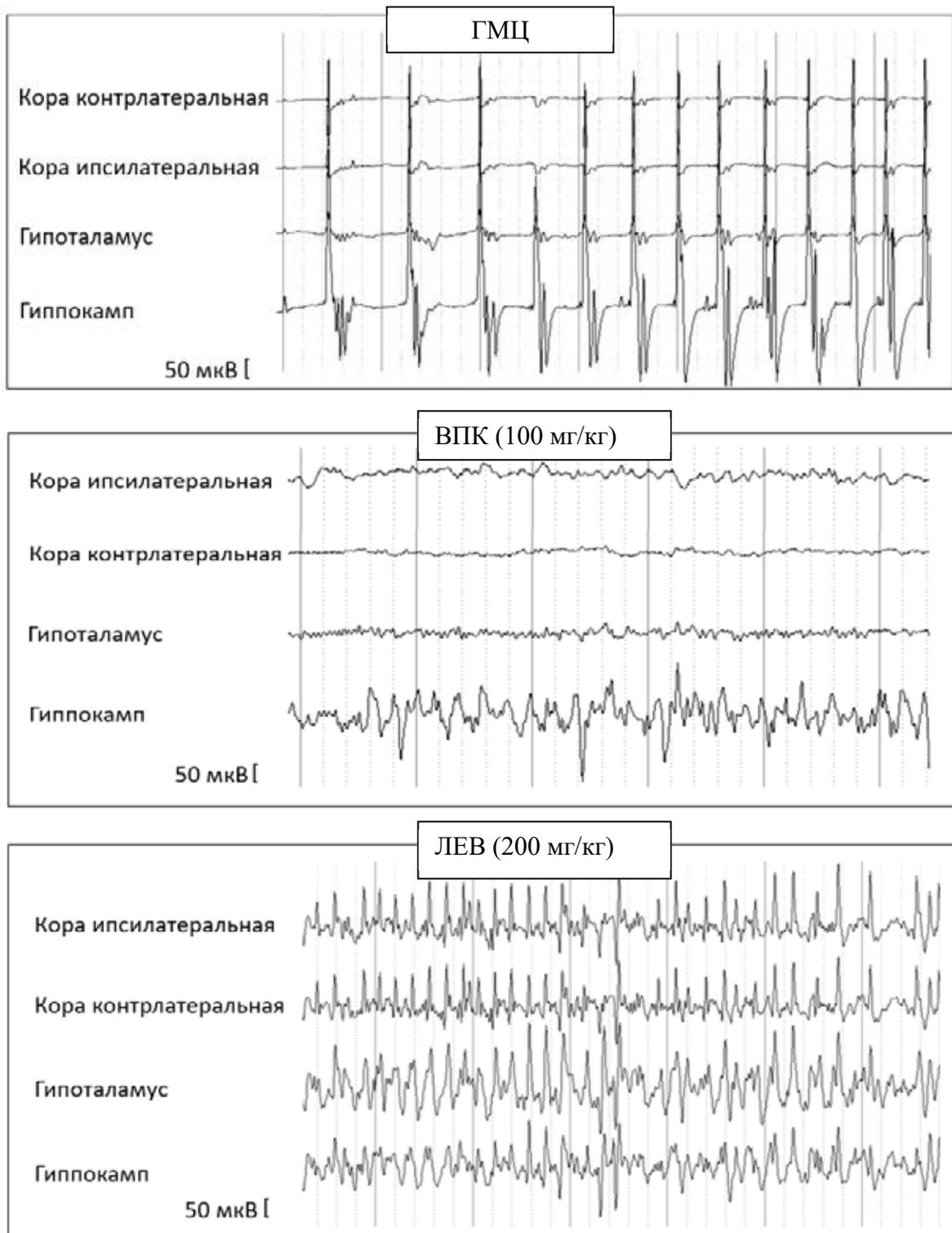


Рисунок 3.12. Электрограммы структур мозга крыс с эпилептическим статусом, индуцированным ГМЦ, до и после введения вальпроевой кислоты (ВПК) и леветирацетама (ЛЕВ)

Примечание: ГМЦ – гомоцистеина тиалактон, ВПК – вальпроевая кислота, ЛЕВ – леветирацетам

### 3.2.3 Исследование особенностей и механизмов действия лакосамида на эпилептическую активность на модели кобальтовой очаговой эпилепсии

Изучено влияние лакосамида (ЛСМ) на эпилептическую активность и динамику структурно-функциональных связей с развитием эпилептической системы в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированной хронической эпилепсией.

Животные подразделялись на 2 группы: у 1 группы крыс (n=6) регистрировали влияние лакосамида на биоэлектрическую активность через 48 часов после аппликации кобальта на I стадии развития эпилептической системы; у 2 группы (n=6) – лакосамид изучали на 6 день, на II стадии формирования эпилептической системы. Лакосамид в дозе 20 мг/кг (внутрибрюшинно) вводили всем крысам после предварительной (фоновой записи). Регистрацию ЭЭГ активности проводили в ипси- и контрлатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе.

В контрольной группе крыс в первые два дня после операции аппликации кобальта в электрограммах всех исследуемых областей отмечались эпилептиформные разряды, доминирующие в основном, в электрокортикограммах на стороне очага (табл. 3.2). Пароксизмальные разряды были представлены на ЭЭГ в виде отдельных спайков, комплексов «шик-волна» и пачек острых высокоамплитудных волн (рис 3.13).

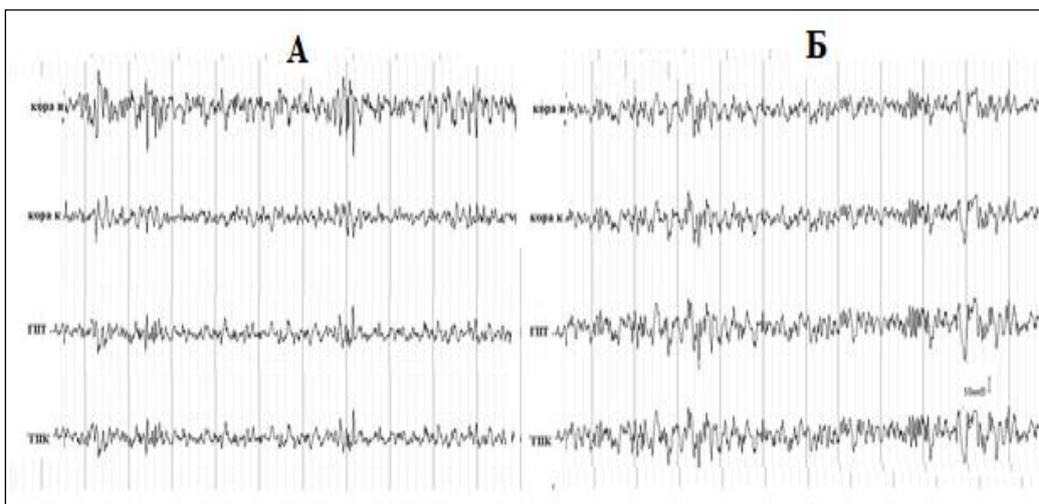


Рисунок 3.13. Электрограмма в контрольной группе крыс в первые два дня после операции аппликации кобальта

Анализ времени возникновения разрядов в различных структурах выявил более раннее их появление в ипсилатеральной коре (Кора И), что свидетельствует о детерминирующей роли первичного очага. Анализ ЭпиА на второй стадии ЭпиС через 5-6 дней после аппликации кобальта показывает, что она более интенсивна по показателям числа и средней длительности разрядов в минуту во вторичном зеркальном очаге (коре контралатеральной - КК). Это может свидетельствовать, как было указано выше, о том, что на второй стадии развития ЭпиС происходит смена ведущей структуры.

Анализ влияния лакосамида у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом показал незначительное усиление ЭпиА на 1 стадии развития ЭпиС в гиппокампе через 30 минут после введения, что характеризовалось умеренным увеличением количества разрядов в данной структуре.

С развитием эффекта лакосамида, через 2 часа после введения, наблюдалось снижение показателей ЭпиА ниже фоновых в гиппокампе: числа и средней длительности разрядов ( $p \leq 0,05$ ) и в контралатеральной коре: средней длительности разрядов ( $p \leq 0,1$ ) (табл. 3.2.).

Соответственно спектральный анализ биоэлектрической активности мозга крыс, проведенный на 1-й стадии развития эпилептической системы до и после введения (через 2 часа) лакосамида выявил значительное снижение мощности спектра в диапазоне дельта-активности, особенно выраженное в гиппокампе (26 % до введения препарата и 12% после введения через 2 часа) (рис. 3.14).

Анализ межцентральных связей методом когерентности (КОГ) подтвердил данный факт, продемонстрировав, что до лечения отмечался высокий уровень связей в диапазоне дельта - частот для корково-корковых, корково-гиппокампальных и корково-гипоталамических связей, а в диапазонах, тета, альфа и бета-частот для корково-гипоталамических связей (для ипсилатеральной коры) и корково-гиппокампальных связей (для контралатеральной коры).

Таблица 3.2. Влияние лакосамида на число и длительность Эпи разрядов, вызванных аппликацией кобальта, на 1 стадии развития ЭС

Структура мозга	Число разрядов в минуту на 1 стадии развития Эпи-системы			
	ФОН	Лакосамид через 30 мин	Лакосамид через 1 час	Лакосамид через 2 часа
Кора И	19,12±4,60	18,89±2,24	16,36±5,57	15,00±6,26
Кора К	18,71±8,50	18,59±5,08	19,99±6,82	14,66±7,28
ГПТ	16,35±6,34	18,53±3,87	15,06±3,60	12,57±5,27
ГПК	17,83±7,77	21,48±3,64	17,77±5,11	12,79±6,84*
	Средняя продолжительность разрядов на 1 стадии в сек:			
Кора И	0,17±0,03	0,18±0,05	0,17±0,04	0,16±0,05
Кора К	0,16±0,01	0,16±0,03	0,15±0,03	0,14±0,02 <sup>#</sup>
ГПТ	0,14±0,02	0,15±0,03	0,14±0,02	0,12±0,03
ГПК	0,13±0,02	0,13±0,02	0,13±0,01	0,11±0,01*

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

Через 2 часа после введения лакосамида отмечалось снижение уровня связей для всех диапазонов частот с коэффициентом когерентности 0,699 (фон – 0,874), наиболее выраженное для корково-гиппокампальных связей (рис.3.14.).

На 2 стадии развития ЭпиС, аналогично с 1 стадией, лакосамид усиливает эпилептиформную активность чрез 30 минут после его введения, что выразалось в увеличении (на уровне тенденции) числа разрядов в ипсилатеральной коре с  $16,84 \pm 3,75$  в мин до  $23,25 \pm 1,54$  ( $p \leq 0,1$ ). Однако уже через 1 час после введения число разрядов в ипсилатеральной коре снижается до фоновых ( $17,45 \pm 6,27$  в мин), а через 2 часа после введения наблюдалось снижение как в

контралатеральной коре ( $13,86 \pm 5,43$  в мин), так и гипоталамусе ( $9,86 \pm 3,29$  в мин,  $p \leq 0,1$ ).

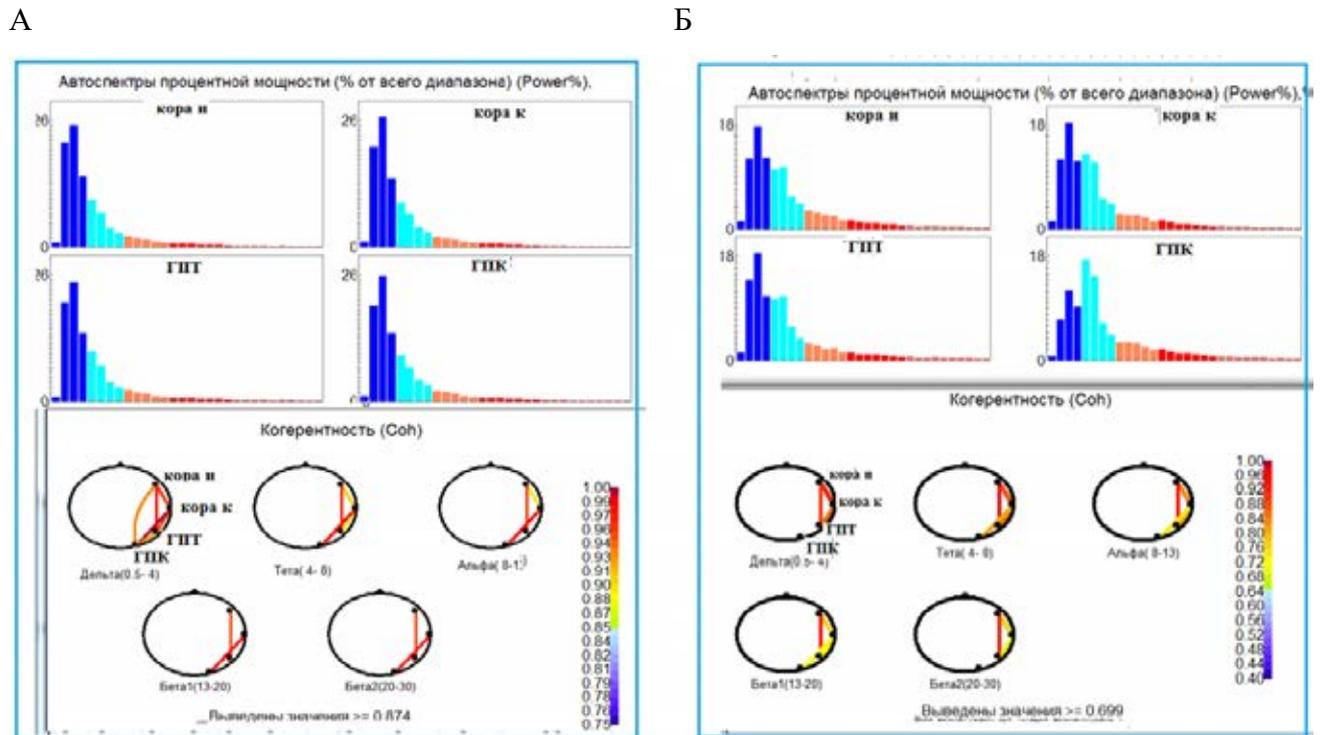


Рисунок 3.14. Спектрограммы мощности и уровень межцентральных связей (когерентность) биоэлектрической активности мозга крысы до и после введения лакосамида на 1 стадии развития ЭпиС

*Примечание: А - фон, Б - через 2 часа после введения лакосамида. Кора и – ипсилатеральная кора; кора к – контрлатеральная кора; ГПТ – гипоталамус; ГПК – гиппокамп. Оси абсцисс: темно синие столбики –  $\delta$ -волны, голубые столбики – низкочастотные  $\theta$ -волны, оранжевые столбики –  $\alpha$ -волны, красные столбики – низкочастотные  $\beta$ -волны, коралловые столбики – высокочастотные  $\beta$ -волны. Оси ординат – активность спектра волн, в %.*

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).

На фоне приема лакосамида через 30 минут отмечалось увеличение уровня КОГ связей для всех диапазонов частот (0,896 до и 0,928 после), наиболее выраженное для корково-гипоталамических связей в диапазоне тета- и альфа-частот. Однако через 2 часа после введения лакосамида отмечалось снижение коэффициента когерентности для всех диапазонов частот до 0,850 (фон -0,896) с наибольшей выраженностью для корково-гиппокампальных связей.

Снижение коэффициента когерентности соответствовало ослаблению (на уровне тенденции) ЭпиА относительно фоновых значений, наблюдаемое через 2 часа после введения лакосамида, в контрлатеральной коре и гиппокампе (табл. 3.3). Спектральный анализ биоэлектрической активности мозга крыс, проведенный на 2 стадии развития ЭпиС до и после введения лакосамида, не выявил значительного изменения мощности спектра диапазонов частот (рис. 3.15).

Таблица 3.3. Влияние лакосамида на число и длительность Эпи разрядов, вызванных аппликацией кобальта в условиях 2 стадии развития ЭС

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#
	Средняя продолжительность разрядов в минуту на 2 стадии:			
Кора И	0,13±0,03	0,12±0,00	0,11±0,03	0,12±0,03
Кора К	0,14±0,04	0,13±0,05	0,13±0,05	0,12±0,04
ГПТ	0,12±0,04	0,16±0,08	0,13±0,04	0,11±0,03
ГПК	0,11±0,03	0,14±0,01	0,11±0,02	0,09±0,02

**Примечание:** Кора И – кора ипсилатеральная, Кора К – кора контрлатеральная, ГПТ – гипоталамус, ГПК – гиппокамп; # - тенденция к статистической достоверности относительно фона, при  $P \leq 0,1$  (Крускала-Уоллиса).

А

Б

В

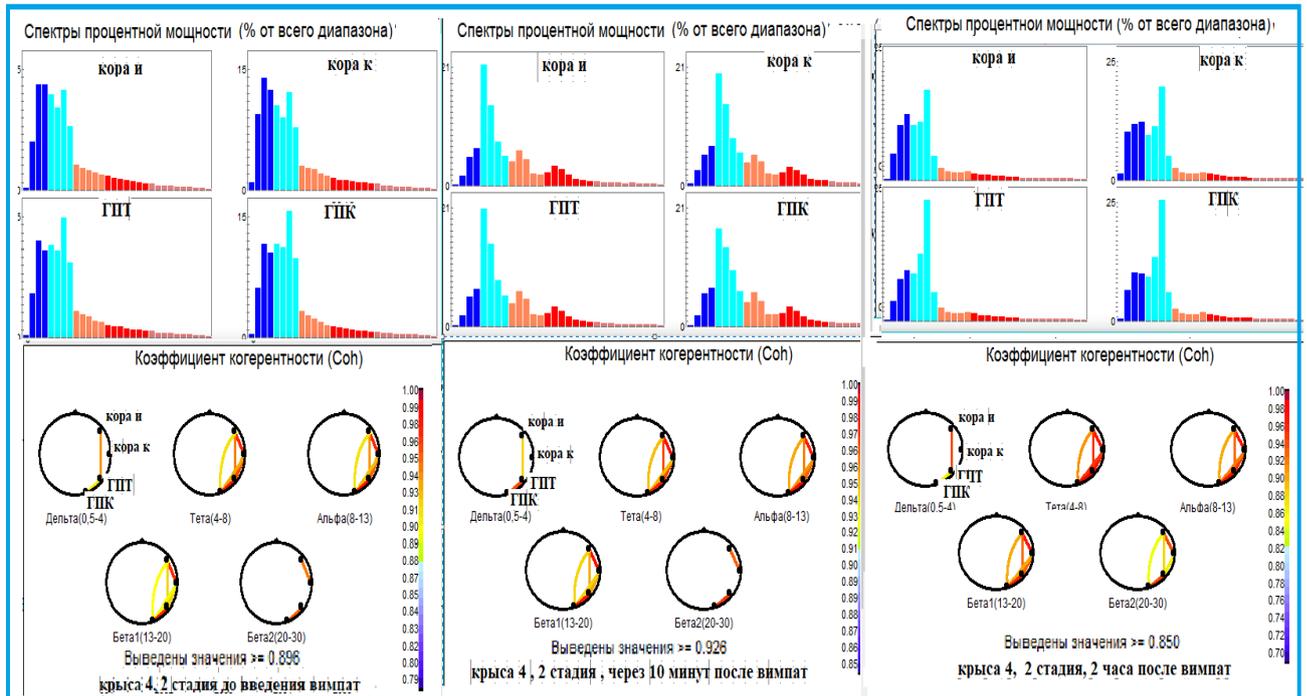


Рисунок 3.15. Спектрограммы мощности и уровень межцентральных связей (когерентность) биоэлектрической активности мозга крысы до и после введения лакосамида на 2 стадии развития ЭС

*Примечание:* А - фон, Б - 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 –  $\delta$ -волны, голубые столбики – низкочастотные  $\theta$ -волны, оранжевые столбики –  $\alpha$ -волны, красные столбики – низкочастотные  $\beta$ -волны, коралловые столбики – высокочастотные  $\beta$ -волны. Оси ординат – активность спектра волн, в %.

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 лакосамида наступает через 2 часа при его однократном введении.

3.2.4 Определение ведущих структурных мишеней воздействия базисных противоэпилептических препаратов на основных этапах формирования патологической эпилептической системы

*Определение ведущих структурных мишеней действия карбамазетина*

На хронической кобальтовой модели эпилепсии исследовалась динамика структурно-функциональных связей, и определялись ведущие структуры патологической эпилептической системы на фоне воздействия карбамазепина (КБЗ).

Электрограммы у животных регистрировались на I стадии после аппликации кобальта на сенсомоторную зону коры и регистрировали пароксизмальную эпилептическую активность во всех исследуемых структурах. Пароксизмальные разряды на ЭЭГ регистрировались в виде комплексов «пик-волна», отдельных спайков и пачек высокоамплитудных острых волн. По числу разрядов и их длительности на первой стадии преобладала ипсилатеральная кора. Эти показатели были ниже во вторичных очагах: контрлатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе. Во второй стадии развития ЭпиС нарастала интенсивность этих показателей уже во вторичных очагах, что свидетельствовало о дальнейшей генерализации ЭпиА и смене доминантной структуры.

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 карбамазепина (табл. 3.4, рис. 3.16)

Во II стадии развития патологического процесса уже через 30 мин (и более выражено через 2 часа после инъекции препарата) КБЗ в дозе 20 мг/кг оказывал выраженное воздействие на детерминантные структуры – гипоталамус ( $p < 0.01$ ) и гиппокамп ( $p < 0.05$ ). При этом на II стадии эффект был более выражен, чем на I стадии. Через 3 часа выявлялась тенденция к восстановлению структурно-функциональных связей ЭпиС. При этом ведущая роль генератора переходила к контралатеральной коре (табл. 3.4, рис. 3.16)

Таблица 3.4. Влияние карбамазепина на число разрядов в различных структурах мозга на первой и второй стадиях формирования системы на модели кобальтовой эпилепсии

I стадия	Время в минутах					
	фон	30мин	60мин	120мин	180мин	240мин
Структуры						
Кора ипсилатеральная	14,3±2,4	9,9±1,4	8,7±2,6*	10,7±1,4*	10,1±1,9	10,5±1,7
Кора контрлатеральная	12,1±1,6	7,2±0,4*	9,9±2,1	610,3±	9,5±1,9	10,3±2,3
Гипоталамус	13,2±3,1	13,1±1,2	13,1±2,4	14,0±1,4	14,1±1,6	13,7±2,4
Гиппокамп	13,7±2,4	14,1±1,4	14,0±1,9	14,1±1,6	14,1±3,2	14,0±3,2
II стадия						
Кора ипсилатеральная	13,7±2,4	10,5±2,6	9,6±2,4*	8,1±1,2*	12,5±2,4	12,7±1,7
Кора контрлатеральная	13,1±2,2	10,7±2,3	8,7±1,4	11,6±1,6	13,6±2,7	12,7±2,3
Гипоталамус	16,08±1,5	13,8±2,5	11,4±1,4*	11,4±1,4*	13,6±3,0	14,4±1,0
Гиппокамп	15,3±1,3	12,3±2,4	9,5±0,9*	9,5±0,9*	13,5±3,0	11,5±1,5

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению с фоном (контролем)

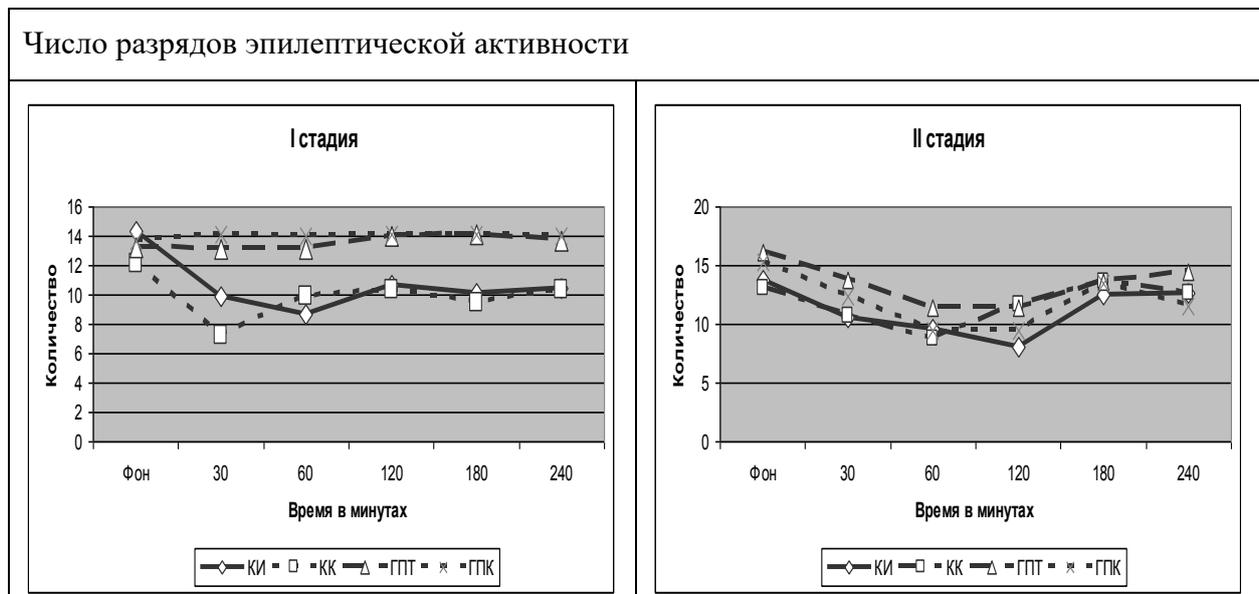


Рисунок 3.16. Динамика возникновения разрядов в различных структурах мозга под влиянием карбамазепина на хронической кобальтовой модели эпилепсии у крыс

Таким образом, карбамазепин в I стадии развития патологической ЭпиС влияет на корковые очаги, во II стадии - на дорзальный гиппокамп и латеральный гиппоталамус. Действие карбамазепина на различных стадиях развития ЭпиС направлена в первую очередь на структуру, которая является основной доминантной, запускающей патологическую пароксизмальную активность (Эпи А).

*Определение ведущих структурных мишеней действия ламотриджина*

Изучалось влияние ламотриджина (ЛТД), вводимого внутривенно в дозе 10 мг/кг через 1,5 часа после введения развития кобальтовой эпилептической системы у самцов белых беспородных крыс (n=10). ЭпиА регистрировали во всех исследуемых структурах: ипсилатеральной (левой) и контралатеральной (правой) сенсомоторной коре, латеральном гипоталамусе слева (ипсилатерально), дорзальном гиппокампе слева (ипсилатерально).

В электрограммах каждой из структур анализировали 3 минутных интервала. Оценивалась спектральная мощность электрограмм. Исходя из показателей биоэлектрической активности исследуемых структур головного мозга, у каждого животного вычисляли средние показатели для группы, с последующей обработкой по отдельным временным интервалам для каждой из структур. Таким образом, каждое среднее значение было получено при усреднении 30 величин.

Под влиянием ламотриджина на I стадия развития эписистемы наиболее заметное снижение показателей ЭпиА отмечалось в электрограммах ипсилатеральной и контралатеральной коры, и незначительно в ипсилатеральном гипоталамусе и гиппокампе. – т.е. в структурах, в которых до введения препарата наблюдались более высокие значения этих показателей.

Введение ламотриджина на II стадии развития ЭпиС, хотя и не смогло подавить рост ЭпиА в ведущих структурах, тем не менее, вызвало снижение числа и длительности разрядов: в меньшей степени в гипоталамусе, в большей – в гиппокампе.

Таким образом, у крыс с кобальтовой эпилепсией доминантная роль в формировании ЭС принадлежит коре головного мозга, а подкорковые образования имеют меньшее значение. Ламотриджин оказывает наибольший эффект на кору головного мозга и меньший - на подкорковые образования.

*Определение ведущих структурных мишеней действия топирамата (ТПМ)*

Топирамат в дозе 100 мг/кг вводили внутривентриально самцам белых беспородных крыс массой тела 150-290г с кобальтовым очагом в левой сенсомоторной коре.

Динамика ЭпиА у самцов крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом после аппликации кобальта сопровождалось постепенным нарастанием эпилептической активности: числа и длительности разрядов, и достигала максимальных значений в контралатеральной коре, тогда как в подкорковых структурах - латеральном гипоталамусе и дорзальном гиппокампе эпилептиформная активность была менее выражена.

Ведущие структуры генерации ЭпиА у крыс при достижении максимальной активности по степени выраженности таких показателей, как число и длительность разрядов располагаются таким образом (по нисходящей): контралатеральная кора > ипсилатеральная кора > гипоталамус > гиппокамп (табл.3.5, рис. 3.17).

Таблица 3.5. Показатели числа и длительности разрядов в различных структурах мозга на кобальт индуцированной модели эпилепсии у крыс

Структуры	Показатели		
	Число разрядов за 1 м инуту (n)	Длительность разрядов (сек)	Длительность одного разряда (сек)
Ипсилатеральная кора	16,21±1,8	8,11±1,5	0,52 ±0,13
Контралатеральная кора	19,23±1,3*	10,01±1,8	0,53 ±0,17
Гипоталамус	13,91±2,8	6,21±1,4	0,43 ±0,26
Гиппокамы	11,31±2,4	4,11±1,6	0,41 ±0,19

Примечание: \*- достоверно по отношению к другим структурам (p<0,05)

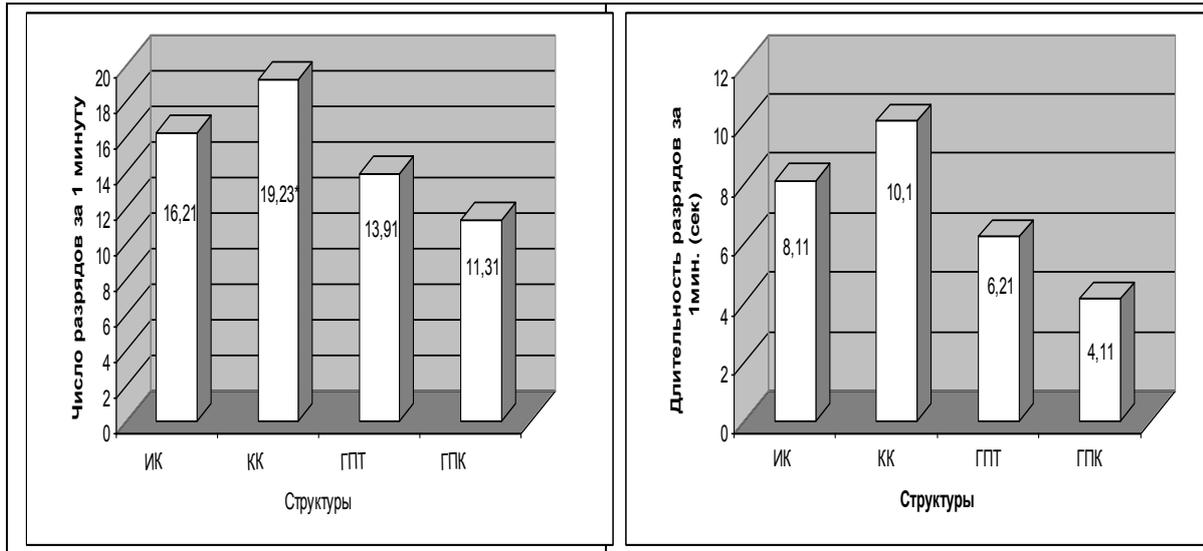


Рисунок 3.17. Показатели числа и длительности разрядов за минуту в структурах мозга у самцов крыс на кобальт индуцированной модели эпилепсии

*Примечание: ИК-ипсилатеральная кора, КК– контрлатеральная кора, ГПТ– латеральный гипоталамус, ГПК– дорзальный гиппокамп.*

Топирамат 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. При этом, достоверный эффект препарата на эпилептическую активность наблюдался уже через 5 минут после введения и достигал максимальных значений через 15 минут после введения препарата (табл.3.6. и рис. 3.18.).

Так, число разрядов снижалось в ипсилатеральной коре с  $16,21 \pm 1,8$  до  $9,71 \pm 1,0$  через 5 минут и  $3,0 \pm 0,8$  через 15 минут; в контрлатеральной коре с  $19,23 \pm 1,3$ , до  $13,5 \pm 1,3$  и  $3,1 \pm 1,0$ , соответственно. Снижение происходило и в подкорковых структурах с  $13,91 \pm 2,8$ , до  $7,6 \pm 2,8$  на пятой минуте и  $2,6 \pm 0,7$  на пятнадцатой минуте в гипоталамусе и с  $11,31 \pm 2,9$  до  $6,7 \pm 2,4$  и  $2,1 \pm 0,6$  в гиппокампе.

Топирамат оказывал больший по выраженности эффект на ЭпиА в электрограммах «зеркального очага» (контрлатеральной коре), и меньший в ипсилатеральной коре гипоталамусе и гиппокампе (табл. 3.6, рис. 3.18).

Таблица 3.6. Влияние топирамата на число разрядов у крыс в хроническом эксперименте на кобальт индуцированной модели с учетом временных характеристик

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 ( $p<0,05$ )

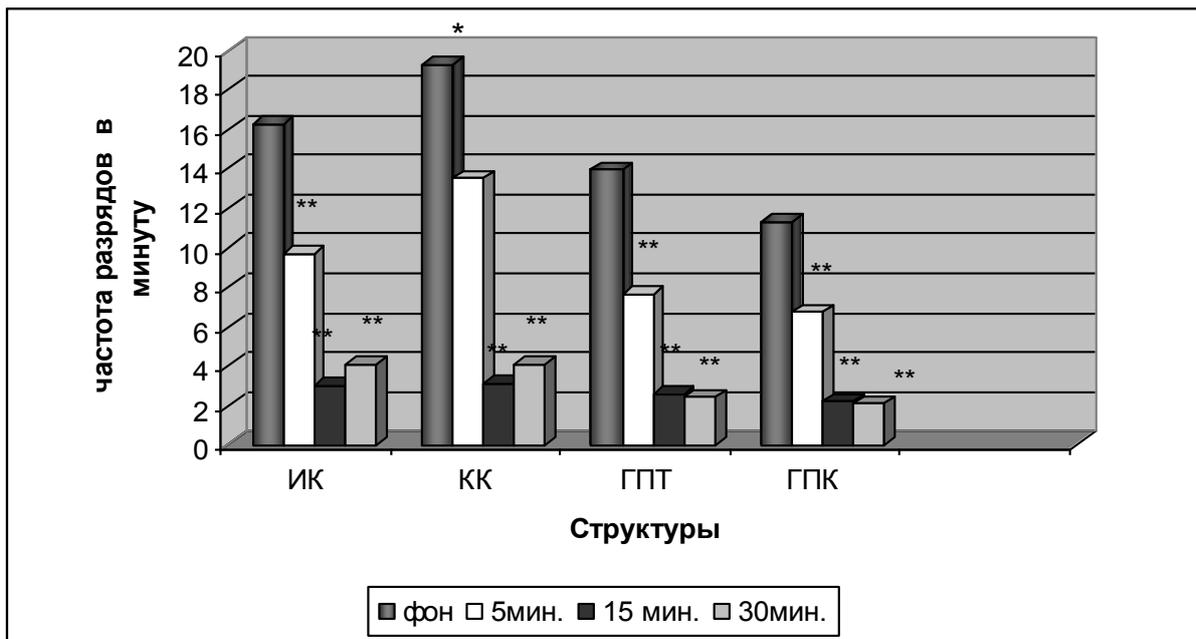


Рисунок 3.18. Влияние топирамата на число разрядов у крыс в хроническом эксперименте на кобальт индуцированной модели с учетом временных характеристик

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

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

На таблице 3.7. изображена динамика изменений ведущей структуры эпилептической системы под влиянием топирамата на кобальт индуцированной хронической модели эпилепсии у крыс. В контрольной группе во второй стадии

развития эпилептической системы роль доминантной структуры переходит от ипсилатеральной коры к гипоталамусу и гиппокампу. А при введении топирамата – в обеих стадиях – доминантной структурой является контрлатеральная кора (табл. 3.7).

Таблица 3.7. Смена ведущей структуры эпилептической системы под влиянием топирамата (ТПМ) на кобальт индуцированной хронической модели эпилепсии у крыс-самцов

Ведущая структура	I стадия 2-3 день	II стадия 5-6 день
Контроль	Кора И* Гипоталамус Гиппокамп	Кора И Гипоталамус* Гиппокамп* Кора К
ТПМ 100мг/кг	Кора К* Гипоталамус Гиппокамп	Кора К* Гипоталамус Гиппокамп

*Примечание: Кора И – ипсилатеральная кора, Кора К – контрлатеральная кора, ГПТ – гипоталамус, ГПК – гиппокамп;*

*\* - степень активности*



Рисунок 3.19. 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 (см. раздел 3.1.)*

### **3.3 Исследование наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (нано-мексидола) в качестве средства лечения эпилепсии**

Целью данного фрагмента исследования явилось исследование нового противосудорожного средства для профилактики и лечения эпилепсии (пароксизмальных состояний) на основе полимерных наночастиц с 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинатом – нано-мексидол. При использовании наномексидола облегчается транспорт 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината через гематоэнцефалический барьер, и молекула целенаправленно доставляется к органам.

Существующие подходы к медикаментозному лечению эпилепсии не всегда позволяют купировать пароксизмальные состояния. Кроме того, необходимое для эффективного лечения, длительное применение (минимум в течение 2-3 лет) многих антиконвульсантов сопровождается значительными побочными эффектами со стороны различных органов и систем, что, в свою очередь, еще больше снижает качество жизни пациентов.

2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат (препарат Мексидол) широко применяется в медицинской практике России в качестве противоишемического, нейропротекторного, противосудорожного, ноотропного, анксиолитического средства. Мексидол является ингибитором свободнорадикальных процессов, уменьшает ПОЛ, повышает активность эндогенной антиоксидантной системы, стабилизирует биологические мембраны, вызывает конформационные изменения в протеиновых компонентах мембраны и модулирует функционирование бензодиазепинового и ГАМК рецепторов [61,96].

Вместе с тем, мексидол уступает по противосудорожной активности традиционным, современным противоэпилептическим препаратам, таким как вальпроаты и карбамазепин. В сравнении с другими противоэпилептическими препаратами мексидол не обладает значимой активностью при эпилептическом статусе.

В настоящей работе представлено новое противосудорожное средство (нано-мексидол) для профилактики и лечения пароксизмальных состояний (эпилепсии) на основе полимерных наночастиц, облегчающих транспорт мексидола через гематоэнцефалический барьер и обеспечивающих целенаправленное действие препарата. мишеням (Патент на изобретение (№2469722, от 20 декабря 2012г. «Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения пароксизмальных состояний») [8].

При изучении нового соединения – нано-мексидола – 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината (Мексидол) 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 3.19.

3.3.1 Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином на судороги, вызванные максимальным электрошоком.

Исследование мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином-80 проводили в опытах на белых беспородных мышах-самцах, массой 20-26 г. Максимальный электросудорожный припадок (МЭШ) создавали путем проведения через корнеальные электроды электрических стимулов (50 Hz, 50mA длительностью 0,2 секунды). Непосредственно после проведения МЭШ у всех (100%) мышей возникала тоническая экстензия задних и передних конечностей и затем клонические судороги и наступала гибель животных.

Противосудорожный эффект вещества оценивали по его способности предупреждать тоническую экстензию и гибель животных. Регистрировали число (процент) животных у которых наблюдается защитный противосудорожный эффект и процент выживших после МЭШ мышей после введения мексидола в различных дозах. На основании полученных данных

методом пробит-анализа (Litchfield, Wilcoxon) [332] рассчитывали ЭД<sub>50</sub> – дозу, при введении которой противосудорожный эффект наблюдался у 50% животных и ЭД<sub>16</sub> – дозу, при введении которой противосудорожный эффект наблюдался у 16% животных.

В качестве препарата сравнения использовали мексидол в субстанции. Исследуемые вещества вводили внутривенно за 30 минут до начала эксперимента.

Было установлено, что мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином предупреждает как развитие тонической экстензии, так и гибель животных, вызванную проведением максимального электрошока (табл.3.8).

Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином зависел от дозы препарата и усиливался с ее повышением. В малой дозе 12,8 мг/кг мексидол на наночастицах устранял гибель у 10% мышей, в дозе 27 мг/кг – у 20%, в дозе 64 мг/кг и в дозе 112 мг/кг – у 70% мышей.

Таблица 3.8. Влияние мексидола на наночастицах и мексидола в субстанции на судороги, вызванные максимальным электрошоком (МЭШ)

Препарат	Доза мг/кг В/б	Процент животных с тоническими судорогами	Процент выживших животных	ЭД <sub>16</sub>	ЭД <sub>50</sub>
МЭШ	-	100 (10/10)	0		
Мексидол Субстанция + МЭШ	100 200 300	100 (8/8) 75(6/8) 37,5 (3/8)	12.5(1/8) 37,5 (3/8) 75 (6/8)	120,30 (100,25÷144,9 6)	229,72 (191,0÷294,97)
Мексидол- PLGA- лецитин- твин + МЭШ	12,8 27 64 112,8		10 (1/10) 20 (2/10) 30 (3/10) 70 (7/10)	24,14 (20,11÷28,96)	85,11 (70,92÷102,13)

Доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 16%

мышей ( $ЭD_{16}$ ), составлял для мексидола на наночастицах 24,14 (20,11÷28,96) мг/кг, а доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 50% мышей ( $ЭD_{50}$ ) - 85,11 (70,92÷102,13) мг/кг (табл.3.8).

По противосудорожной активности в тесте максимального электрошока мексидол на наночастицах значительно превосходит мексидол в субстанции. Доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 16% мышей ( $ЭD_{16}$ ) составляет для мексидола в субстанции 120,3 (100,25÷144,96) мг/кг, а доза, при которой наблюдается предупреждение судорог и гибель 50% мышей ( $ЭD_{50}$ ) – 229,72 (191,02÷294,97) мг/кг (табл.3.8).

Таким образом, мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином обладает выраженным противосудорожным действием, предупреждая как развитие тонической экстензии, так и гибель животных, вызванную максимальным электрошоком. Противосудорожный эффект мексидола является дозозависимым и увеличивается с повышением дозы. По противосудорожной активности в тесте максимального электрошока мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином значительно (в несколько раз) превосходит мексидол в субстанции: по показателю  $ЭD_{50}$  – в 2,7 раза (229,72: 85,11), а по показателю  $ЭD_{16}$  - в 5 раз (120,3:24,14).

### 3.3.2 Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином на судороги, вызванные коразолом

Исследование мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином-80 в тесте антагонизма с коразолом проводили в опытах на белых беспородных мышцах-самцах, массой 20-26 г. Коразол в дозе, вызывающей судороги у 97% животных ( $ЭD_{97}$ ), вводили подкожно в область шейного отдела спины. В связи с высокой гигроскопичностью коразола и нестабильностью действующей дозы на первом этапе исследования определяли кривую зависимости доза-эффект для коразола.

Животных (10 мышей) наблюдали в течение 60 минут после инъекции

коразола и регистрировали процент животных с наличием генерализованных клонических судорог с утратой рефлекса переворачивания.

Для определения противосудорожной активности мексидола коразол вводили подкожно через 30 минут после мексидола (на пике максимального эффекта мексидола) и затем осуществляли регистрацию судорог в течение 60 минут отдельно у каждого животного. Животных, у которых не наблюдалось (после введения вещества и затем коразола) в течение 60 минут повторяющихся клонических судорог передних и/или задних конечностей длительностью более, чем 3 секунды, с потерей рефлекса переворачивания, тонические судороги и гибель, считали защищенными.

Регистрировали число генерализованных клонических судорог (за 60 мин.) с утратой рефлекса переворачивания в среднем у группы, латентное время 1-го генерализованного приступа и число и процент выживших животных, у которых наблюдался защитный противосудорожный эффект мексидола, вводимого в различных дозах. На основании полученных данных методом пробит-анализа (Litchfield, Wilcoxon) рассчитывали ЭД50 – дозу, при введении которой противосудорожный эффект наблюдался у 50% животных и ЭД16 – дозу, при введении которой противосудорожный эффект наблюдался у 16% животных.

В качестве препарата сравнения использовали мексидол в субстанции. Исследуемые вещества вводили внутривентриально за 30 минут до коразола.

Было установлено, что у контрольных животных после введения коразола в дозе 90 мг/кг генерализованные клонические судороги и гибель наблюдаются у 50% мышей, в дозе 100 мг/кг – у 70% мышей и в дозе 105 мг/кг – у 90 % мышей. Рассчитанная доза коразола, при введении которой судороги и гибель возникает у 97% животных (ЭД97) составил 105 мг/кг. Основным показателем при оценке противосудорожного эффекта препарата является предупреждение генерализованных клонических судорог передних и задних конечностей с утратой рефлекса переворачивания и

предупреждение гибели животных, что и оценивалось в настоящем исследовании.

Было выявлено, что мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин с твином) предупреждал как развитие генерализованных клонических судорог, так и гибель животных (табл. 3.9).

Таблица 3.9. Влияние мексидола в субстанции и мексидола на наночастицах на генерализованные клонических судороги и гибель

Препарат	Доза мг/к г	Число судорог у одного животного	Латентное время 1-го приступа (в минутах)	Процент выживших животных %	ЭД <sub>16</sub> мг/кг	ЭД <sub>50</sub> мг/кг
Коразол (контроль)	105	1,5±0.22	5,3±0,7	10 (1/10)		
Мексидол субстанция	120	2,2±0.26	7.13±2,1	30 (3/10)	ЭД <sub>16</sub> -89,5	ЭД <sub>50</sub> -
+ коразол	160	1,9±0.27	7.3±2,9	50 (5/10)*	(74,5 ÷	166,81
	200	1,8±0.20	9.1±2,1*	80 (8/10)*	107,4)	(139,1÷ 200,2)
Мексидол- PLGA-	64	1,3±0.2	7.2±0,6	16,6 (1/6)	ЭД <sub>16</sub> -	ЭД <sub>50</sub> =
лецитин-	96	1.1±0.16	10.7±1,1*	33,3 (2/6)	65,51	110,9
твин +	112	1±0.25	10.1±2,3*	50 (3/6)*	(54,59÷	(92,38÷
коразол	128	2.5±0.34*	19.8±2,7*	66,6 (4/6)*	78,61)	133,03)

Примечание: \*  $P < 0,05$  в сравнении с контролем по критерию *t*-Стьюдента

Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином зависит от дозы препарата и усиливался с ее повышением. В дозе 64 мг/кг мексидол на наночастицах устранял судороги и гибель 16% мышей, в дозе 96 мг/кг – у 33%, в дозе 112 мг/кг – у 50% и в дозе 128 мг/кг – у 66,6% мышей. Мексидол на наночастицах в значительной степени достоверно увеличивал время наступления первого генерализованного

приступа: в дозе 96 и 112 мг/кг – 2 раза, а в дозе 128 мг/кг – 3,7 раза ( $p < 0,05$ ).

Доза, при которой наблюдалось предупреждение судорог и гибели 16% мышей ( $ЭD_{16}$ ) составил для мексидола на наночастицах – 65,51 (54,59÷78,61) мг/кг, а доза, при которой наблюдалось предупреждение судорог и гибель 50% мышей ( $ЭD_{50}$ ) – 110,9 (92,38÷133,03) мг/кг (табл. 3.9).

По противосудорожной активности в тесте антагонизма с коразолом мексидол на наночастицах с твином значительно превосходил мексидол в субстанции. Доза, при которой наблюдалось предупреждение судорог и гибель 16% мышей ( $ЭD_{16}$ ) составил для мексидола в субстанции 89,5(74,58 ÷107,4) мг/кг, а доза, при которой наблюдалось предупреждение судорог и гибель 50% мышей ( $ЭD_{50}$ ), - 166,81(139,08÷200,17) мг/кг (табл. 3.9).

Следовательно, мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином по противосудорожной активности в тесте антагонизма с коразолом превосходит мексидол в субстанции по показателю  $ЭD_{50}$  – в 1,4 раза, а по показателю  $ЭD_{16}$  - в 1,5 раза.

Наряду с этим, мексидол в субстанции достоверно повышает латентное время наступления первого приступа только в дозе 200 мг/кг, тогда как мексидол на наночастицах достоверно увеличивает время наступления первого приступа в дозе 96 мг/кг.

Таким образом, мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин с твином) обладает выраженным противосудорожным действием в тесте антагонизма с коразолом, увеличивая латентное время наступления первого генерализованного приступа и предупреждая развитие генерализованных клонических судорог и гибель животных.

Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах является дозозависимым и увеличивается с повышением дозы. По противосудорожной активности в тесте антагонизма с коразолом мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин с твином) значительно превосходит мексидол в субстанции.

### 3.3.3 Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином на вторично-генерализованные судороги у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом

Биоэлектрическую активность исследуемых структур регистрировали у свободно передвигающихся животных ежедневно, начиная со 2-го дня после аппликации кобальта. Подробное описание метода представлено в разделе 3.1

В развитии эпилептиформной активности крыс с кобальт индуцированным очагом можно выделить стадии, различающиеся по электрофизиологическим и нейрохимическим характеристикам. Аппликации кобальта на кору головного мозга крысы вызывает гиперактивность нейронов, локализованных в месте введения, что выражается в появлении эпилептиформных пароксизмальных разрядов на ЭЭГ.

Формирующийся эпилептогенный очаг является началом развития динамической постоянно усложняющейся структурно-функциональной системы. Ежедневное мониторингирование электрической активности мозга крыс позволяет выявить особенности развития эпилептической системы в различные сроки после аппликации эпилептогена и выбрать наиболее информативные периоды для воздействия антиэпилептическими средствами.

Было установлено, что у контрольных животных с кобальтовым очагом в первые 2 дня после операции в электрограммах всех исследуемых областей отмечаются эпилептиформные разряды, доминирующие, в основном, в электрограммах, записанных с поверхности двигательной коры в непосредственной близости от «эпилептогенного» очага. В это время у крыс отмечались отдельные подергивания передней правой лапы или головы. При этом, на протяжении одного опыта в электрограммах одной и той же крысы присутствовали разнообразные пароксизмы: сгруппированные острые волны, высокоамплитудные острые волны, множественные пики, комплексы острых волн и комплексы «пик-волна». К 3-4 дню после аппликации кобальта

отмечалась тенденция к генерализации эпилептиформной активности и ее распространению в зеркальный очаг (в противоположном полушарии и подкорковых структурах).

К 5-7 дню после операции у всех крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом регистрировались генерализованные эпилептиформные разряды, одинаковые по амплитуде и синхронно возникающие во всех исследуемых структурах и в этот период у животных отмечались подергивание правой и левой передних лап, головы и туловища.

Генерализованная активность сохранялась в течение нескольких дней, с постепенным нарастанием ее в электрограммах подкорковых образований. Затем отмечалось постепенное ослабление ЭпиА в «истинном» очаге и некоторое усиление в «зеркальном» очаге и подкорковых структурах.

Таким образом, в развитии ЭпиА в электрограммах мозга контрольных крыс с кобальтовым эпилептогенным очагом в сенсомоторной области коры можно выделить стадии: 1-й этап - начало развития эпилептической активности с наличием пароксизмальных разрядов в электрограммах коры ипсилатерального полушария и значительно меньшей выраженностью ее в других отведениях (24-48 часов после аппликации кобальта), 2-й этап - наличие вторичных генерализованных эпилептиформных разрядов как в контралатеральном полушарии, так и в подкорковых структурах (5-7 сутки).

*Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином* оценивали по способности вещества ослаблять вторично-генерализованные судороги у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на второй стадии формирования эпилептической системы на 7 день после аппликации кобальта. Эта стадия характеризуется наличием вторичной генерализованной эпилептиформной активности (ЭпиА) в различных структурах мозга со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов. Регистрировали число вторично-генерализованных эпилептиформных разрядов (отдельных пароксизмов) за

минуту, длительность разрядов за минуту и длительность одного разряда в электрограммах зеркального (контрлатерального) очага и подкорковых структур (дорзальный гиппокамп и латеральный гипоталамус).

Мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином вводили внутривентриально ½ дозы ЭД<sub>50</sub> (44 мг/кг), установленной нами ранее на эксперименте с МЭШ. В качестве препарата сравнения использовали субстанцию мексидола в дозе 100 мг/кг внутривентриально. Исследуемые вещества вводили однократно, через 15 минут после начала регистрации ЭЭГ.

Таблица 3.10. Влияние мексидола на наночастицах и мексидол в субстанции на число вторично-генерализованную эпилептиформную активность у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом на второй генерализованной стадии формирования эпилептической системы

Показатель	Контроль (до введения веществ)	Мексидол на наночастицах, 44 мг/кг	Мексидол в субстанции, 100 мг/кг
Число разрядов в мин (n)	17,1 ± 4,95	5,5 ± 0,57*Δ	13,6 ± 3,12
Длительность разрядов за мин (сек)	2,75 ± 0,55	3,04 ± 0,08	2,2 ± 0,47
Длительность одного разряда (сек)	0,74 ± 0,025	0,76 ± 0,03	0,62 ± 0,04

Примечание: \* -  $p < 0,01$  по сравнению с контролем

Δ -  $p < 0,01$  по сравнению с группой сравнения

Регистрацию вторичной генерализованной эпилептиформной активности проводили в течение часа после введения веществ.

Было установлено, что мексидол 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 эпилептической системы (при стабильной генерализованной эпилептиформной активности в

различных структурах мозга). Мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином достоверно уменьшал (в 3 раза) число судорожных разрядов (табл.3.10). Так после введения нано-мексидола число разрядов в минуту  $5,5 \pm 0,57$ , было достоверно ниже, по отношению как с контролем ( $17,1 \pm 4,95$ ,  $p < 0,01$ ), так и с мексидолом в субстанции ( $13,6 \pm 3,12$ ,  $p < 0,01$ ). Мексидол в субстанции не обладал таким эффектом и по противосудорожным эффектам на данной модели существенно уступал мексидолу на наночастицах по активности (табл.3.10)

Таким образом, мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином в отличие от мексидола в субстанции обладает выраженной способностью достоверно уменьшать (в 3 раза) число судорожных разрядов на модели парциальной эпилепсии у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом с вторично-генерализованными судорогами. Мексидол в субстанции не обладает достоверным эффектом по данной модели.

3.3.4 Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином при эпилептическом статусе, вызванном нейротоксином гомоцистеином у крыс с кобальт индуцированной эпилепсией

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах - самцах массой 220-280г с хронически вживленными электродами и кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом в сенсомоторной области коры. Эпилептогенный очаг создавали по методике, описанной в разделе 3.1.

Начиная с 4-го дня после аппликации кобальта, ежедневно проводили ЭЭГ-мониторинг. На 7-8 день после аппликации кобальта, когда у всех крыс отмечались стойкие изменения электрической активности, клонические подергивания передних лап или головы проводили провокацию эпилептического статуса. Эпилептический статус вызывали внутримышечным введением тиалактона гомоцистеина -ГМЦ (DL-homocysteine thiolactone, НСТ) в дозе 5,5 ммоль/кг, разведенного в 3.5 мл/кг нормального физиологического раствора непосредственно перед использованием.

Мониторирование электрической активности проводили сразу после инъекции ГМЦ и до конца эксперимента, что позволило определить точное время наступления генерализованных клонико-тонических приступов (ВГКТП) и определить временные интервалы между последовательными приступами. Мексидол на наночастицах (PLGA–лецитин) с твином вводили внутривентрикулярно в дозе 44 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали субстанцию мексидола в дозе 100 мг/кг внутривентрикулярно. Для оценки способности веществ устранять развившийся статус исследуемые вещества вводили однократно за 15 минут до введения нейротоксина (сразу после регистрации фоновой активности).

Биоэлектрическую активность мозга крыс регистрировали в течение 15 минут до (фоновая регистрация) и в течение 2 часов после введения нейротоксина. Контрольной группе животных (10крыс) в те же сроки вводили физиологический раствор в равных объемах. Способность веществ устранять эпилептический статус оценивали по уменьшению числа ВГКТП и латентного времени наступления ВГКТП, а в межприступный период оценивали моторные проявления судорог, характеризующиеся комплексными подергиваниями и барабанным боем. Кроме того, регистрировали гибель животных.

Было установлено, что мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином в дозе 44 мг/кг достоверно в 7,8 раз уменьшал ( $0,5 \pm 0,24$  по сравнению  $3,9 \pm 0,24$ ) число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов), а также в 3 раза уменьшал процент животных с ВГКТП и в 10 раз процент погибших животных. В контроле все крысы имели ВГКТП и все погибли (табл.3.11).

Мексидол в субстанции в дозе 100 мг/кг недостоверно уменьшал число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов (ВГКТП) и практически не влиял на процент животных с ВГКТП и процент погибших животных (табл.3.11).

Таким образом, мексидол на наночастицах значительно превосходит

мексидол в субстанции по противосудорожной активности на модели эпилептического статуса.

Таблица 3.11. Противосудорожный эффект мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином и мексидола в субстанции на модели эпилептического статуса

Вещества	Доза мг/кг, внутри-брюшинно	Число ВГТП за 2 часа	% животных с ВГТКП	% погибших животных
Контроль	-	3,9 ± 0,24	100	100
Мексидол на наночастицах	44,0	0,5 ± 0,03*	30*#	10*#
Мексидол в субстанции	100,0	2,4 ± 0,12	80	80

*Примечание: ВГТКП - вторично-генерализованные клонико-тонические приступы.*

\*  $P < 0,01$  по сравнению с контролем по критерию  $t$  –Стьюдента;

#  $P < 0,05$  в сравнении с контролем по критерию Манна-Уитни

3.3.5 Влияние мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином на моторные нарушения в межприступном периоде на модели эпилептического статуса

Мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином в дозе 44 мг/кг оказывал выраженное влияние на моторные судорожные проявления, возникающие при эпилептическом статусе в межприступном периоде и характеризующиеся комплексными подергиваниями и барабанным боем. Под влиянием мексидола на наночастицах было достоверно меньшим, в 2 раза, число судорожных приступов по типу барабанного боя ( $2,0 \pm 0,37$  в сравнении  $4,1 \pm 0,38$  в контроле). Более длительным (в 2,8 раз) после введения наномексидола было и латентное время наступления этих моторных судорожных проявлений ( $2972,67 \pm 299,23$  после наномексидола в сравнении с контролем  $1060 \pm 181,17$  сек,  $p < 0,01$ ) (табл.3.12.).

Таблица 3.12. Влияние мексидола на наночастицах (PLGA – лецитин) с

твином и мексидола в субстанции на моторные нарушения (приступы по типу «барабанного боя»), возникающие в межприступный период при эпилептическом статусе

Вещества	Латентное время (сек.) наступления приступов по типу «барабанного боя»	Число приступов по типу «барабанного боя»
Контроль (ГМЦ)	1060±181,17	4,1±0,38
Мексидол (субстанция), 100 мг/кг	1659,25±231,14	2,75±0,25
Мексидол на наночастицах 44 мг/кг	2972,67±299,23*	2,0±0,37*

Примечание: \*  $p < 0,01$  по сравнению с контролем.

Мексидол в субстанции в дозе 100 мг/кг не оказывал существенного влияния на межприступные моторные проявления при эпилептическом статусе, характеризующиеся комплексными подергиваниями и барабанным боем, значительно уступал по активности мексидолу на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином (табл.3.12.).

Таким образом, при эпилептическом статусе, вызванном введением нейротоксина тиолактона гомоцистеина крысам с кобальтовой эпилепсией, мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином достоверно уменьшает (в 7,8 раз) число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов (ВГКТП), уменьшает (в 3 раза) процент животных с ВГКТП и снижает (в 10 раз) процент погибших животных. Наномексидол ослабляет моторные проявления, возникающие при эпилептическом статусе в межприступный период, что характеризуется достоверным уменьшением (в 2 раза) числа судорожных приступов по типу барабанного боя и увеличением (в 2,8 раз) латентного времени наступления моторных проявлений.

### 3.3.6 Побочные нейротоксические эффекты мексидола на наночастицах (PLGA–лецитин) с твином

Оценку нейротоксичности (ухудшение моторной функции) проводили у 16 беспородных мышей массой 18-29г по нарушению координации движений в тесте вращающегося стержня [60]. Использовали стержень диаметром 2,5см и скоростью вращения 6 оборотов в мин. Животных помещали на вращающийся стержень. Неспособность животных удерживаться на вращающемся стержне в течение 1 минуты, хотя бы один раз из 3 попыток, учитывалась как показатель нарушения координации. Кроме того осуществляли визуальное наблюдение за животными с регистрацией нарушения походки, поз, мышечного тонуса.

Было выявлено, что контрольные, интактные мыши удерживались на вращающемся стержне по несколько минут, и у них не наблюдались нарушения походки, поз, мышечного тонуса.

Мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином в дозах 50 – 150 мг/кг (внутрибрюшинно) также не вызывал нарушений координации движений мышей на вращающемся стержне, нарушений походки и мышечного тонуса. Мексидол же в субстанции в дозе 100мг/кг у 30% мышей вызывал нарушение координации движений на вращающемся стержне и нарушение походки, а в дозе 159мг/кг – больше, у 50% животных.

Таким образом, 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат (Мексидол) 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.

2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат на наночастицах PLGA с лецитином и добавлением твина (Мексидол на наночастицах) принципиально

отличаться по противосудорожным эффектам от мексидола в субстанции, что выражается в том, что мексидол на начастичах обладал, в отличие от мексидола в субстанции, эффективностью при эпилептическом статусе, и не оказывал при этом, в отличие от мексидола в субстанции, нейротоксических эффектов в виде нарушения моторных функций.

### **3.4 Изучение влияния бепродона на эпилептиформную активность (ЭпиА) крыс на модели экспериментальной кобальтовой эпилепсии**

Бепродон – 3-бензиламинометиленипиролидин-2,4-дион – является производным тетрамовой кислоты.

Изучение влияния бепродона на эпилептиформную активность крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом проводили на первой и второй стадиях развития эпилептической системы (ЭпиС). Препарат вводили внутривбрюшинно в дозе 100 мг/кг.

Изучение влияния бепродона на эпилептическую активность на первой стадии развития эпилептической системы у крыс с экспериментальной кобальтовой эпилепсией показало, что через 15 минут после введения бепродона отмечалось статистически достоверное снижение числа разрядов ЭпиА в электрокортикограммах ипсилатерального полушария. Максимальный эффект препарата наблюдался в электрокортикограммах контрлатерального полушария через 1 час после введения препарата и сохранялся 2 часа (табл. 3.13, рис.3.20).

В электрограммах латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа на первой стадии развития эпилептической системы число разрядов ЭпиА под воздействием бепродона снижалось через 30 минут после введения, но эти изменения не достигали достоверных различий (табл.3,13, рис.3.20).

В электрокортикограммах обоих полушарий через 15 минут после введения препарата отмечалось снижение и длительности разрядов ЭпиА. (табл. 3.14, рис. 3.21.).

Таблица 3.13. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на число эпилептических разрядов на 1-й стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией

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

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

Таблица 3.14. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на длительность эпилептических разрядов на 1 стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией

Регистрация ЭЭГ	Длительность разрядов (сек)			
	Кора ипсилатеральная	Кора контрлатеральная	Гипоталамус	Гиппокамп
До введения	2,19±0,14	1,84±0,07	1,29±0,08	1,33±0,11
Через 15 минут	<b>1,63±0,10*</b>	<b>1,37±0,13*</b>	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	<b>1,12±0,08*</b>	1,15±0,12	1,12±0,07

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

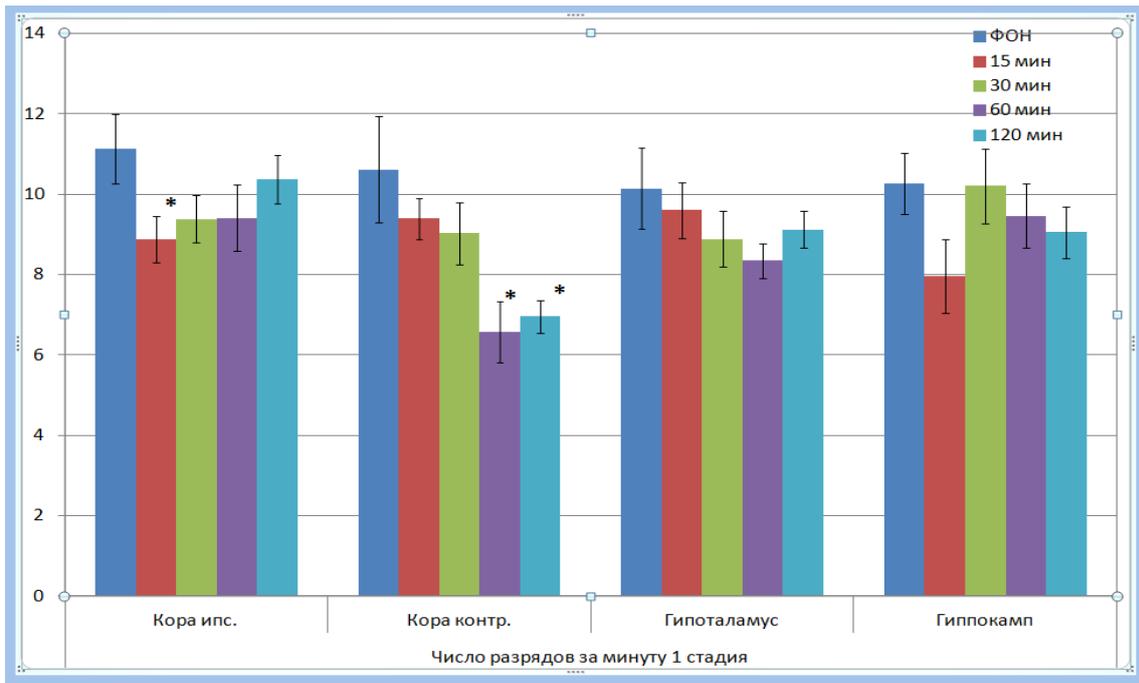


Рисунок 3.20. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на число эпилептических разрядов на 1 стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией

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

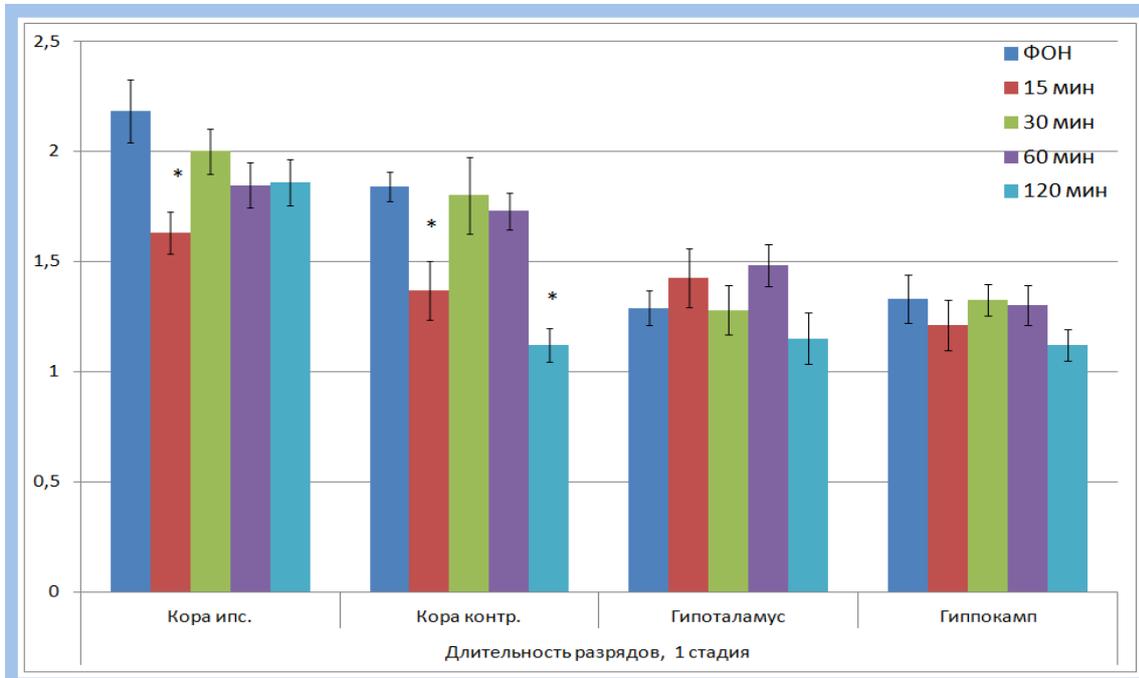


Рисунок 3.21. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на длительность эпилептических разрядов на 1 стадии развития заболевания у крыс с кобальтовой эпилепсией

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

Таким образом, полученные данные позволили прийти к заключению, что эффекты бепродона на первой стадии развития ЭпиС направлены, главным образом, на корковые очаги, которые в этот период являются детерминантными, лидирующими и в меньшей степени препарат оказывает влияние на подкорковые очаги, которые являются зависимыми.

*Изучение влияния бепродона на эпилептическую активность на второй стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией через 5-7 дней после аппликации кобальта*

Проведенные исследования показали, что через 15 минут после введения бепродона животным со второй стадией развития ЭС, отмечалось достоверное снижение числа разрядов ЭпиА в электрограммах латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа. В электрограммах латерального гипоталамуса стойкое уменьшение числа разрядов сохранялось на протяжении всего времени наблюдения (табл. 3.15, рис. 3.22).

Длительность разрядов ЭпиА во второй стадии развития ЭпиС под влиянием бепродона достоверно сокращалась в электрокортикограммах контрлатерального полушария и электрограммах гипоталамуса (табл. 3.16. рис. 3.23).

Таким образом, проведенные показали, что бепродон в дозе 100 мг/кг (внутрибрюшинно) оказывал выраженное влияние как на корковые, так и подкорковые очаги ЭпиА крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом, вызывая статистически достоверное снижение в структурах мозга как числа, так и длительности эпилептических разрядов. При этом, достоверный эффект препарата на ЭпиА в первую стадию развития ЭпиС направлен в основном на корковые очаги, а во второй - на ЭпиА в гипоталамусе и гиппокампе, т.е на те структуры, которые в данный период являлись детерминантными в генерации эпилептиформной активности.

Таблица 3.15. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на число Эпи-разрядов на 2-й стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией

Регистрация ЭЭГ	Число эпилептических разрядов за минуту			
	Кора ипсилатеральная	Кора контрлатеральная	Гипоталамус	Гиппокамп
До введения	10,66±0,35	11,90±1,33	11,97±1,17	12,82±0,75
Через 15 минут	10,13±0,53	9,11±0,71	<b>8,28±0,92*</b>	11,56±0,98
Через 30 минут	10,05±0,44	9,08±0,87	<b>7,73±0,70*</b>	<b>10,11±0,43*</b>
Через 60 минут	9,81±0,84	10,23±0,69	<b>8,32±0,83*</b>	10,72±1,34
Через 120 минут	11,37±0,44	9,61±0,83	<b>7,89±1,10*</b>	<b>9,70±0,88*</b>

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

Таблица 3.16. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на длительность Эпилептических разрядов на 2-й стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией

Регистрация ЭЭГ	Длительность эпилептических разрядов за 1 минуту в различных структурах (сек)			
	Кора ипсилатеральная.	Кора контрлатеральная	Гипоталамус	Гиппокамп
До введения	1,86±0,17	1,83±0,20	1,22±0,06	1,68±0,22
Через 15 минут	1,67±0,14	<b>1,24±0,11*</b>	<b>0,97±0,08*</b>	1,42±0,11
Через 30 минут	1,86±0,15	<b>1,31±0,10*</b>	1,07±0,06	<b>1,15±0,06*</b>
Через 60 минут	2,10±0,17	<b>1,30±0,11*</b>	<b>0,90±0,11*</b>	1,32±0,13
Через 120 минут	2,13±0,18	1,48±0,11	1,02±0,13	1,42±0,13

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

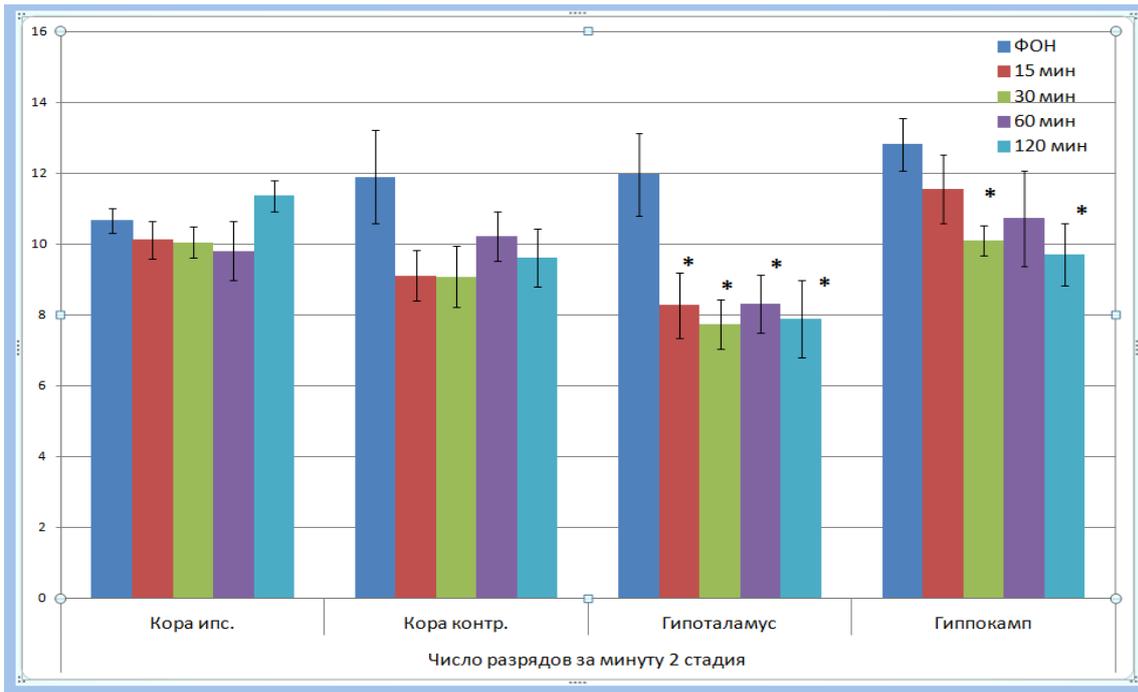


Рисунок.3.22. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на число эпилептических разрядов на 2 стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией

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

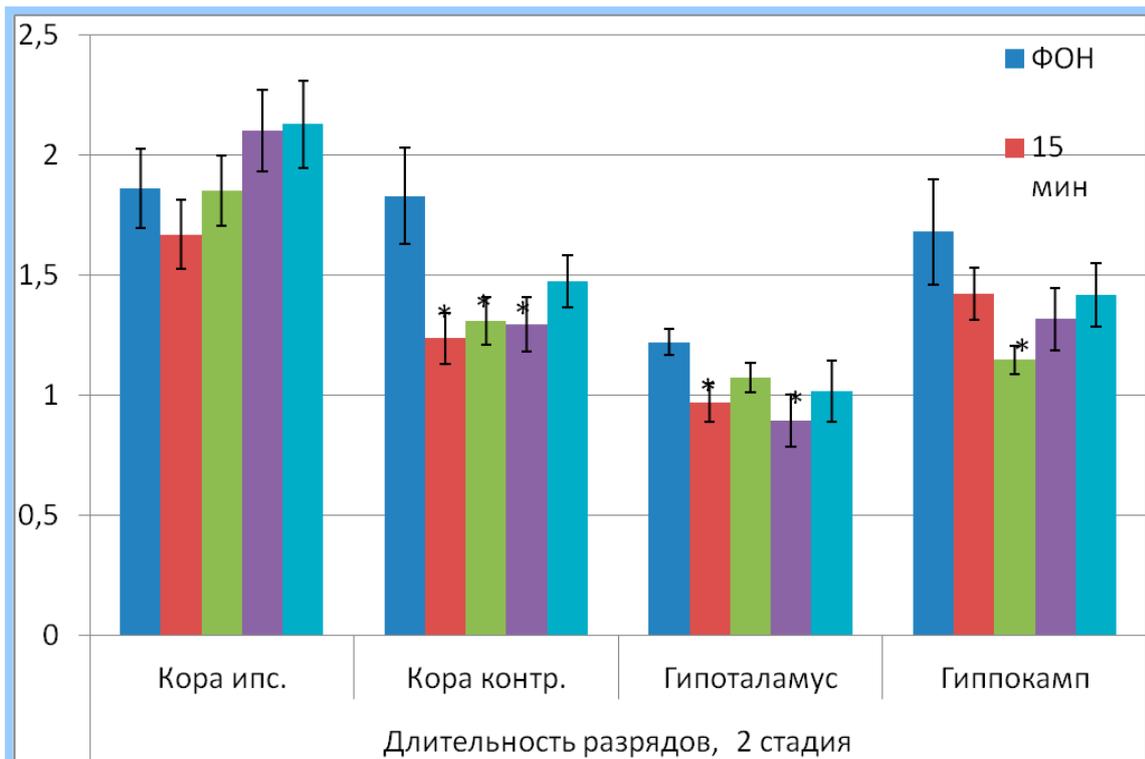


Рисунок 2.23. Влияние бепродона в дозе 100 мг/кг на длительность

эпиразрядов на 2-й стадии развития эпилептической системы у крыс с кобальтовой эпилепсией

Таким образом, Бепродон в дозе 100 мг/кг (однократно, внутривнутрибрюшинно) 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 вызывает статистически достоверное снижение числа разрядов ЭпиА и их длительности в электрокортикограммах ипсилатерального и контрлатерального полушарий. Максимальный эффект препарата наблюдается в электрокортикограммах контрлатерального полушария уже через 30мин. после введения препарата и сохраняется 2 часа. Но не оказывает статистически достоверного эффекта на ЭпиА, регистрируемую в подкорковых структурах: электрограммах латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа.

На второй стадии же развития ЭпиС бепродон статистически достоверно снижает число разрядов ЭпА и в электрограммах гипоталамуса и дорзального гиппокампа. В то же время уменьшает и длительность разрядов в контрлатеральном полушарии и электрограммах латерального гипоталамуса.

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. Бепродон на первой стадии развития ЭпиС в меньшей степени оказывает влияние на подкорковые очаги, которые в этот период являются вторичными, зависимыми. Действие бепродона на эпилептическую активность на второй стадии развития эпилептической системы связан 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**

Определение ведущей структурной мишени действия базисных противосудорожных препаратов на основных этапах формирования патологической эпилептической системы в эксперименте показало, что действие карбамазепина (20мг/кг) направлено на доминантные структуры: корковые очаги в I-й и дорзальный гиппокамп, латеральный гипоталамус – во II-й стадии. Ламотриджин оказывал наибольший эффект на кору головного мозга и в меньшей степени – на подкорковые образования. Основной мишенью действия Топирамата (100мг/кг) оказались контрлатеральная кора, «зеркальный» очаг, и в меньшей степени ипсилатеральная кора и подкорковые структуры.

Исследование особенностей механизма действия ЛЕВ на экспериментальной модели очаговой эпилепсии у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом показало, что ЛЕВ (200мг/кг) подавляет эпилептиформную активность в детерминантном первичном очаге (ипсилатеральной коре) в I-й и все структуры мозга и, главным образом, гиппокамп во II-й стадии формирования эпилептической системы. Это проявляется снижением числа в (1,9 раз) и длительности разрядов (в 2,5 раза) с появлением регулярного тета-ритма в гиппокампе. Гиппокамп, являясь таргетной структурной мишенью ЛЕВ, определяет его эффективность при резистентных фокальных эпилепсиях.

ВПК (100мг/кг) подавляет эпилептиформную активность в обеих стадиях в коре и гипоталамусе, являющихся ведущими при формировании вторично-генерализованных припадков у крыс на модели очаговой эпилепсии. Противосудорожное действие ВПК (100мг/кг) на модели эпилептического статуса определяется ингибированием детерминантного очага в коре (33раза) и гипоталамусе (28раз); у 71% экспериментальных животных снижались генерализованные моторные проявления и гибель. Ингибирующее действие ВПК на корковые очаги и гипоталамус определяет ее способность подавлять вторичную генерализацию очагового процесса и эпилептический статус.

Влияние лакосамида (20мг/кг) на ЭпиА мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом через 2 часа характеризуется снижением эпилептиформной активности в коре и гиппокампе и уровня межцентральных корково-гиппокампальных связей при когерентном анализе.

Мексидол на наночастицах (PLGA)-лецитин с твином обладает выраженной противосудорожной активностью, предотвращая развитие тонической экстензии и гибель животных; значительно превосходит по показателю ЭД<sub>50</sub> (в 2.7раза) и ЭД<sub>16</sub> (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 нано-мексидол в 3 раза снижал число судорожных разрядов. На модели эпилептического статуса (44мг/кг) в 7,8 раз уменьшал число вторично-генерализованных клонико-тонических судорог, в 3 раза процент животных с судорогами и в 10раз – их гибель.

На модели очаговой кобальт-индуцированной эпилепсии у крыс механизм действия бепродона на эпилептическую активность направлен на детерминантные очаги: на первой стадии на корковые очаги, на второй стадии – на подкорковые очаги, особенно в гипоталамусе, которые в эти периоды определяются, как основные мишени действия бепродона.

## **ГЛАВА 4. Обсуждение результатов экспериментального и клинического исследований**

Всемирная организация здравоохранения в 2019 году объявила эпилепсию одной из важнейших задач общественного здравоохранения<sup>3</sup>. И в этом вопросе основную роль, по мнению ВОЗ должны играть учреждения первичной-медико-санитарной помощи (ПМСП). В настоящее время согласно мнению эпилептологов всех стран интеграция оказания помощи и лечения больных эпилепсией должна быть практически внедрена и адекватно реализуема в системе первичной медико-санитарной помощи. Эта интеграция обеспечит пациентам с эпилепсией возможный и более широкий доступ к услугам и качественному лечению.



<sup>3</sup> Всемирная организация здравоохранения. 2019 год. Эпилепсия - важнейшая задача общественного здравоохранения, ВОЗ; 2019

В связи с этим Всемирная организация здравоохранения в 2019 году предложила многоступенчатый подход по оказанию помощи лицам с эпилепсией: от назначения стартовой терапии эффективными, доступными препаратами (1 этап), специализированной помощи со вспомогательными тестами для оптимизации диагностики и медикаментозного лечения (2 этап) до оказания комплексного медикаментозного и немедикаментозного вмешательства (в том числе хирургического) при фармакорезистентных эпилепсиях (3 этап).

В условиях оптимизированной терапии эффективными противэпилептическими препаратами, согласно декларации ВОЗ, 70% пациентов могут жить без приступов заболевания, плодотворной, полноценной жизнью.

В вопросе совершенствования терапии и оптимизации лечения большое значение приобретает сравнительная оценка существующих подходов к оказанию медицинской помощи лицам с эпилепсией с целью разработки конкретных путей действия в практическом звене здравоохранения (Всемирная Организация здравоохранения, 2019год).

И этот вопрос особенно актуален для РФ, где достаточно низкие показатели успешного лечения. По данным эпидемиологических исследований [92] 14,17% пациентов в нашей стране вовсе не получают лечения, а те, которые лечатся: 51,57% монотерапией, 34,26% дуо и политерапией, – не всегда получают достаточные дозы и обоснованные комбинации противэпилептических препаратов и очень редко (5%) – новые современные препараты. Таким образом, низкий уровень достижения ремиссии в нашей стране (15%) и сохранение приступов у 60-80% пациентов связан преимущественно этими факторами [91].

Своевременное выявление и адекватная стартовая терапия могут обеспечить максимальную эффективность лечения с повышением качества жизни, трудоспособности, социальной адаптации пациентов, снижения их инвалидизации и преждевременной смертности. Все это может стать решением проблем не только медицинских, но и социально-экономических.

Согласно резолюции Всемирной Организации Здравоохранения (2019) успехи эпилептологии, достигнутые за последние годы станут значимыми только

при условии их доступности и практической реализации в первичном звене здравоохранения. Доступная и адекватная стартовая терапия – залог успешного лечения и снижения бремени этого заболевания [90, 107, 223, 279, 322].

Согласно Резолюции Научного Национального Совета Экспертов (2017) основополагающая стратегия в стартовом назначении ПЭП – это его адекватность и полное соответствие с диагнозом эпилепсии, характером приступов, а также отказ от лечения противосудорожными препаратами с высоким потенциалом серьезных нежелательных явлений и аггравации наряду с узким диапазоном терапевтической эффективности. Неадекватный препарат – один из основных факторов риска для развития в дальнейшем фармакорезистентности [154]

В силу большей распространенности фокальных форм эпилепсии в РФ [10,90,107] и их резистентности к лечению [23,75,171] они представляли для нас наибольший клинический интерес.

Отдавая в инициальной терапии фокальных эпилепсий приоритетность традиционным препаратам, мы все же ориентировались на соотношение польза/риск. Учитывая, что нет абсолютно безопасных препаратов, принимали во внимание уже известную результативность и значимость эффективность ПЭП для данной (фокальной) формы эпилепсии. Например при назначении карбамазепина рекомендации ILAE (2013) для лечения фокальной эпилепсии, как препарата 1 выбора с уровнем доказательности А [279].

Таким образом, нами была использована наиболее адекватная с точки зрения национальных [153-157] и международных экспертов [185, 279, 366] тактика применения зарегистрированных в России противэпилептических препаратов для лечения фокальных эпилепсий: ВПК, КБЗ, ЛТД, ЛЕВ, ТПМ.

Но не всегда нам удавалось добиться успеха и при моно- и даже дуотерапии; этих больных мы расценивали как труднокурабельных или фармакорезистентных. Они исследовались более углубленно, и им назначались и исследовались определенные комбинации препаратов на фоне уже известных ПЭП в течение 4-5 лет.

Известно, что наиболее тяжким бременем для общественного здравоохранения в России являются фармакорезистентные эпилепсии. 75% расходов 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. Страдает качество жизни, а с континуумом заболевания нарастает стигматизация, психологическая и социальная дезадаптация этих пациентов. Вовлекается вся семья.

По эпидемиологии фармакорезистентной эпилепсии в РФ корректные данные получить эпидемиологически не удастся. Это связано, главным образом, с недостаточностью использования всего спектра современных диагностических методов исследования и терапевтических возможностей в практическом здравоохранении. Чаще этот показатель устанавливается в пределах 25-35% консенсусом экспертов [14, 38, 53, 88, 121].

Более того, согласно оценке В.А. Карлова (2010) из 34% пациентов, им наблюдаемых в течение нескольких лет, как фармакорезистентных, только 11% можно было отнести к истинно резистентной эпилепсии. Истинная эпилепсия имеет прогрессирующее, стойкое, ремитирующее течение [108].

Фармакорезистентной называется форма эпилепсии, при которой не являются эффективными противоэпилептические препараты первого ряда в максимально допустимых дозах при моно- и дуотерапии или в комбинации одного из них в препаратах нового поколения [242]. Мы оценивали фармакорезистентность в соответствии с общепринятыми критериями резистентности, сформулированными как невозможность достичь контроля над приступами при использовании двух «адекватных» схем применения ПЭП в качестве монотерапии или в комбинации [322,323].

За последние 20 лет появилось новое поколение ПЭП, их более двадцати. Это связано с поиском и синтезом все более новых веществ, обладающих

противосудорожной активностью путем воздействия на патогенетические звенья заболевания, так называемые «мишени», таргетные зоны.

Большую роль в назначаемой терапии играет завершение сроков действия патентов оригинальных препаратов, льготное обеспечение и др. Но такой большой выбор препаратов требует более тщательного учета показаний и противопоказаний и детального подбора сочетаний в политерапии для снижения риска неверных комбинаций, отягощающих течение заболевания побочными эффектами.

Возможными причинами резистентности могут быть и ошибка в диагнозе, и неадекватное лечение, и сниженная комплаентность больного и сочетание эпилепсии с сопутствующими отягощающими состояние здоровья факторами (алкоголизм, наркомания) и др.[11]. Вот почему, при том, что 80- 85% пациентов в РФ получают политерапию, контроля над приступами удается достичь согласно эпидемиологическим исследованиям только у 15% больных [12, 91,92].

При назначении противоэпилептических препаратов мы учитывали как характеристики ПЭП: эффективность, механизм действия, фармакокинетику, фармакодинамику и др., – так и индивидуальные особенности пациента: пол, возраст, полиморбидность, комедикацию, комплаентность и др. Но самое главное – стремление к достоверному диагнозу и учет сведений о доказательной эффективности препаратов.

В настоящее время известно, что, если новейшие препараты не имеют особого преимущества при сравнении эффективности и достижения контроля над приступами, и они все же превосходят традиционные ПЭП по своей безопасности и отсутствию лекарственных взаимодействий [51, 52, 371]

Одними из препаратов нового поколения с достаточной эффективностью с точки зрения доказательной медицины при лечении ФРЭ являются леветирацетам, и лакосамид рекомендуемые ILAE [279].

На основании вышесказанного одним из этапов нашей работы стало открытое сравнительное наблюдательное исследование различных ПЭП в

условиях реальной клинической практики на первом и втором этапах оказания медицинской помощи при эпилепсии.

#### **4.1. Обсуждение результатов лечения пациентов с фокальной эпилепсией в режиме моно-и дуотерапии**

Из 1815 пациентов с эпилепсией на основании оценки неврологического и эпилептического статуса были отобраны 910 пациентов с фокальной эпилепсией, которым была назначена стартовая монотерапия для обратившихся впервые (723 пациента), и дуотерапия при неэффективности и/или срыве предварительно проведенной монотерапии (187 пациентов).

В дальнейшем из 910 пациентов были отобраны лица, относящиеся к группе труднокурабельных, фармакорезистентных эпилепсий (ФРЭ), для углубленного их обследования с применением электронейрофизиологических, нейровизуализационных методов обследования и более агрессивного лечения.

По типу фокальной эпилепсии: из 910 пациентов 137 человек (15%) были лица с фокальной эпилепсией с сохраненным восприятием, 328 человека (36%) с фокальной эпилепсией без сохранения восприятия и 445 человек (49%) лица со вторичной генерализацией.

Противоэпилептическая терапия впервые обратившихся лиц инициировалась с 2012 года со стартовой моно- и дуотерапией с учетом всех соответствующих показаний и противопоказаний и на основании отечественных и международных рекомендаций. В выборе стартовой терапии мы учитывали тип эпилепсии, характер дебюта, продолжительность заболевания, пол, возраст, и, конечно же, этиологию заболевания.

Количественная оценка частоты эпилептических приступов была следующей: очень редкие –  $\leq 1$  приступа в год; редкие – несколько приступов в год; частые – несколько приступов в месяц; очень частые – ежедневные или почти ежедневные. Наши пациенты в основном в связи с критериями отбора были в группе с частыми приступами, имея в среднем  $11 \pm 4$  приступа за 28 расчетных

дней. Только 118 пациентов (13%) в анамнезе имели очень частые (почти ежедневные) приступы и 14 пациентов (1,4%) редкие

Распределение фокальных 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. В группе с посттравматической эпилепсией было статистически достоверно больше мужчин, а с неуточненной эпилепсией – женщин. Средний возраст всех больных составлял  $45,68 \pm 19$  лет

По мнению J.Engel (2006) симптоматическая эпилепсия у взрослых имеет различную этиологию, при этом патологические состояния, приводящие к развитию эпилепсии, имеют различные механизмы, как нарушающие структуру головного мозга и формирующие очаги морфологического повреждения, так и не приводящие к макроструктурным нарушениям [256]. Следовательно, и лечение этой патологии невозможно свести к одному, безусловно эффективному препарату.

Индивидуальный персонифицированный подход, по мнению как отечественных, так и зарубежных эпилептологов, приобретает особую значимость при стартовой инициальной терапии. Мы учитывали их опыт.

В настоящее время, согласно авторитетным данным М. Brodie и Р. Kwan (2001), Карлова В.А. (2010), Федина А.И. (2006, 2007), Бурда С.Г. (2016), Власова П.Н. (2016, 2018) и других, пациенты с вновь диагностированной эпилепсией достигают ремиссии на первом или втором ПЭП примерно в 60% случаев, и эта цифра за последние годы практически не меняется [44, 51-54, 107, 108, 171, 172, 322].

Анализ возможностей и характера лечения у 88 врачей в 25 субъектах РФ Е.Д. Белоусовой и Г. Авакяном (2012), показал, что из отобранных 494 пациентов у 257 была диагностирована симптоматическая фокальная эпилепсия (52%). Лечение при этом оказалось эффективным, выявилось снижение частоты

приступов на 50% и более у 61,5% пациентов [35-37]. В то же время оценка эффективности различных ПЭП в лечении фокальной эпилепсии, проведенные Бурд С.Г.(2012), Гузевой В.И., Белоусовой Е.Д., Мухином К.Ю., Петрухином А.С. (2016) и другими экспертами, показала равноценную эффективность ВПК и КБЗ. Была отмечена несколько лучшая переносимость пролонгированной формы ВПК [36, 43, 88].

По мнению Власова П.Н. (2016), учитывая нейропротекторный эффект ВПК, он может стать препаратом первого выбора при симптоматических эпилепсиях после перенесенных мозговых катастроф (черепно-мозговой травмы, инсультов, нейроинфекции) [53].

В крупномасштабном международном исследовании лакосамида у 888 пациентов с ФРЭ из 185 центров было показано, что эффективность стартовой терапии КБЗ с контролируемым высвобождением (800-1200мг/сут) сопоставима с эффективностью лакосамида (200-400мг). Через 6 месяцев в обеих группах  $\frac{3}{4}$  пациентов достигли ремиссии [161].

А эксперты из Мейо клиники в США в 2016 году в качестве первичной монотерапии у пациентов с генетическими нарушениями отдавали предпочтение леветирацетаму [257]. Нами были учтены результаты их исследований.

В нашем клиническом исследовании из 910 пациентов – 723 пациента с эпилепсией изначально, при инициальной, стартовой терапии получали монотерапию базисными ПЭП. При необходимости для оптимизации терапии 187 больным фокальной эпилепсией была назначена дуотерапия - комбинация стартового базисного препарата в сочетании с другим базисным ПЭП.

Из 723 больных, получающих монотерапию базисную противэпилептическую терапию, у 168 (23,24%) пациентов базисным ПЭП были препараты вальпроевой кислоты (ВПК), у 302 (41,77%) – карбамазепин (КБЗ), у 120 (16,63%) – ламотриджин (ЛТД), у 61 (8,4%) – топирамат (ТПМ), у 72 (9,96%) – леветирацетам (ЛЕВ).

Дозы базисных ПЭП, применяемые в моно- и дуотерапии у пациентов со СФЭ были следующими: Вальпроевой кислоты: 1000мг-1; 1500мг-2; 2000мг-3;

Карбамазепина: 800мг-1; 1200мг-2; 1800мг-3; Ламотриджина:100мг-1; 200мг-2; 300мг-3,400-4; Топирамата:150мг-1; 200мг-2; 300мг-3, Леветирацетама: 1000 - 3000мг.

В целом тактика лечения с титрацией дозы ПЭП не отличалась от согласованных консенсусом экспертов дневных их доз, скорости титрации и интервала повышения (см. табл.) [53,403].

Консенсус экспертов по дозированию препаратов

ПЭП	Градации суточных доз	Стартовая терапия мг/сут	Интервал повышения (еженедельно)	Средняя суточная доза
ЛЕВ	500-3000 мг/сут	500-1000	500-1000	1000-2000
ВПК	500-2500мг/сут	500-1000	250-750	1000-2000
КБЗ	400-1600мг/сут	200	200	400-800
ЛТД	100-600мг/сут	25	25-50	300-500
ТПМ	100-600мг/сут	25-50	25-50	100-200

При посттравматических, постинсультных эпилепсиях и объемных образованиях головного мозга почти в половине случаев назначался КБЗ: 51,1%; 44,7%; 50%, соответственно. Однако при хронической ишемии головного мозга он назначался вдвое реже (27,7%). Это было связано, очевидно, с достаточно высоким средним возрастом пациентов в этой группе – 75,44±8,5 года. При последствиях перинатальной патологии и генетической форме эпилепсии карбамазепин назначался еще реже: в 23,5% и 18,5% случаев. Это было связано с результатами ряда исследований, доказывающих риск назначения КБЗ детям, пожилым и опасностью развития феномена ВБС [116].

Вальпроевая кислота в большей степени, чем при других этиологических формах назначалась при метаболической (ишемической) эпилепсии (43,1%) и генетической идиопатической (37%). При неуточненной эпилепсии, где превалировало количество женщин, 21,3% пациентам назначался ламотриджин,

согласно резолюциям заседаний экспертов ILAE (2011-2019) [15, 15] Леветирацетам, как было указано выше, в 3-5 раз чаще назначался пациентам с последствиями перинатальной патологии и генетическими формами эпилепсий, имеющими более молодой возраст. Назначение топирамата у нас было равнозначным во всех группах.

Оценка эффективности моно- и дуотерапии проводилась через 12 месяцев с момента назначения препаратов. Эффективность лечения оценивалась по: суммарному количеству эпилептических приступов до и после комплексной терапии (в пересчете на 28 дней); динамике абсолютного и относительного количества и процентного изменения эпилептических приступов на фоне курсовой терапии ПЭП; распределению больных по уровню снижения приступов; что оценивалось по следующим параметрам: аггравация, отсутствие эффекта, снижение приступов на 25%, 50%, 75%, полный контроль над приступами (ремиссия) за 1 год. К пациентам, ответившим на терапию, относились те, у которых приступы или их частота сокращалась на 50% и более.

Оценка эффективности различных базисных ПЭП в режиме монотерапии у 723 пациентов с фокальной 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.

Так, в результате лечения при оценке эффективности аггравация встречалась у 46 из 723 пациентов (6,3%), при этом она оказалась минимальной при назначении ЛЕВ, у 2 из 72 пациентов (2,8%) и максимальной в случае назначения КБЗ, у 24 из 302 пациентов (7,94%). У 92 пациентов из 723 (12,9%) лечение оказалось безрезультатным, эффект отсутствовал, количество приступов не изменилось. Этот результат был зафиксирован у 26 из 302 лиц (8,6%), лечившихся КБЗ, и гораздо чаще, в 1,7-2,7 раза при назначении других «старых», традиционных ПЭП. Ремиссия была наиболее выраженной и статистически достоверно более частой при лечении ЛЕВ – 66,6%, чем остальными препаратами (41-46%)

Что же касается достижения условно высокой эффективности (достижение снижения приступов на 50% и более вплоть до ремиссии), то она составляла при назначении КБЗ – 67,9%, ВПК– 66,7%, ЛТД – 72,5%, ТПМ – 63,9% и ЛЕВ – 80,6%. При сравнении соотношений условно низкой и высокой эффективности назначаемых ПЭП была выявлена статистически достоверная большая эффективность ЛЕВ по сравнению со «старыми» ПЭП: с КБЗ ( $\chi^2 = 4,475$ ,  $p < 0,05$ ), ВПК ( $\chi^2 = 4,706$ ,  $p < 0,05$ ), и ТПМ ( $\chi^2 = 4,621$ ,  $p < 0,05$ , ТКФ=0,04).

Таким образом, наиболее эффективным при лечении фокальных эпилепсий в режиме монотерапии базисными ПЭП был признан ЛЕВ. Результативность остальных четырех базисных ПЭП статистически достоверно между собой не различалась.

И главным образом, этому способствовало различие в частоте наступления ремиссии, которая оказалось достоверно выше при назначении ЛЕВ.

Эти данные соответствуют рекомендациям ILAE по лечению фокальных приступов у взрослых, разработанных на основании 333 рандомизированных клинических исследований и 5 метаанализов инициальной монотерапии у взрослых с фокальными приступами [279]

Рекомендации монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых Международная лига против эпилепсии, ILAE guidelines, Epilepsy, 2013 [279] ILAE Guidelines for Publications from League Commissions and Task Forces. 2017 [301]		
Эффективность	Лекарственный препарат	Уровень доказательности
Доказано эффективен	Леветирацетам, карбамазепин, фенитоин	A
Вероятно эффективен	Вальпроаты	B
Возможно эффективен	Габапентин, ламотриджин, оксакарбаазепин, фенобарбитал, топирамат и вигабарин	C
Потенциально эффективен	Клоназепам и примидин	D

Они также совпадают с рекомендациями Американской Академии Неврологии (American Academy of Neurology, AAN) «Эффективность и переносимость новых ПЭП» [266] и Национального института здравоохранения и передового опыта Соединенного Королевства Великобритании (The National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE) «Диагностика и лечение эпилепсии у взрослых в первичном и вторичном звене здравоохранения» (2004) [266, 289], а также с авторитетным мнением Panayiotopoulos С.Р. (2010) о том, что ЛЕВ – самый перспективный препарат в лечении фокальной эпилепсии [366],

Последний метаанализ, проведенный Nevitt S.J. в 2018 году на основании обобщения опыта 77 РКИ с 12391 участниками при парциальной эпилепсии, показал, что ЛЕВ, как препарат первой линии, лучший по сравнению с КБЗ, ВПК и ЛТД. Он поддержал рекомендации NICE «NICE guidelines on epilepsy include recommendations for the drug treatment of different types of epilepsy and seizures.– 2017» и AAN «Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs – 2018» о том, что КБЗ и ЛТД являются основными препаратами первой линии для лечения фокальных приступов, а ЛЕВ и ЛСМ являются их хорошей альтернативой [357,358, 360].

Таковыми являются и выводы отечественных экспертов.

Так, Власов П.Н. (2018.) на основании сравнительных данных об эффективности и переносимости вальпроевой кислоты (ВПК, вальпроат) и карбамазепина (КБЗ) при разных формах эпилепсии и типах припадков в разных возрастных и клинических группах, считает, что пролонгированные формы ВПК и КБЗ, несмотря на более чем 50-летнюю историю их эффективного применения, остаются препаратами первого выбора при многих формах эпилепсии. В поликлинических условиях КБЗ рекомендован у взрослых при фокальных формах приступов, но нужны и препараты нового поколения [54].

Громов С.А. (2012) также полагает, что необходимо внедрение в реальную клиническую практику и ПЭП с инновационным механизмом действия на новые патогенетические механизмы. Тогда стабильная ремиссия в амбулаторных условиях может достичь 33%, а в стационарных условиях до 50% и больше [85].

*Дуотерапия взрослых с фокальной эпилепсией*

Дуотерапия в основном назначалась лицам с фокальными эпилепсиями, которые нуждались в оптимизации лечения по поводу не совсем удачной монотерапии или же имели срывы после удовлетворительного эффекта, полученного ранее. Всего 187 человек из 910 лиц (20,5%). 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 соответствующей базовой стартовой монотерапией во всех четырех случаях: с ВПК, КБЗ, ЛТД, ТПМ.

В случае сравнения с монотерапией оказалось наиболее удачным сочетание ВПК с ЛТД, которое статистически достоверно ( $\chi^2 = 5,873, p < 0,05$ ) увеличивало относительную долю лиц с контролируруемыми 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 с аггравацией (10%) оказалась почти в два раза чаще, чем при монотерапии с ВПК и в 10 раз, чем в сочетании ВПК с ЛТД (1%)

Подобный результат объясняется патогенетическим механизмом взаимодействия различных противоэпилептических препаратов. Сочетание ВПК с КБЗ наряду с синергизмом их противоэпилептического действия увеличило и частоту побочных эффектов. ВПК – фермент ингибирующий ПЭП, он подавляет СУР2С19, уриндифосфат глюкуронил трансферазу, различные гидроксилазы, тем самым замедляет клиренс КБЗ и повышает частоту нежелательных явлений. Этот процесс усиливается при связывании ВПК с отдельными белковыми фракциями и оттеснения связывания других ПЭП, свободная концентрации КБЗ в крови становится выше, что и создает побочные эффекты. Таким образом, мы

наблюдаем синергизм в проявлении побочных эффектов. КБЗ же, в свою очередь, являясь индуктором ферментов микросом печени, повышает скорость обмена совместно назначенных ПЭП: ВПК, ЛТД, ТПМ, и снижает на 20-30% в крови концентрацию последних [120,371].

В результате в группе дуотерапии ВПК+ЛТД подавляющее большинство, 86 пациентов из 97 (88,7%) достигли за год  $\geq 50\%$  контроля над приступами. Для ВПК в режиме дуотерапии лучше всего было сочетание с ЛТД. Это объясняется тем, что ВПК с ее множественным характером действия замедляет клиренс ЛТД, повышая как  $C_{min}$ , так и  $C_{max}$  последнего. Этот факт еще раз подчеркивает необходимость с целью достижения персонафицированной терапии тщательного подбора второго препарата.

Во всех сочетаниях, практически у половины обследуемых нами лиц достигался 100% контроль над приступами, он составлял 46-50%. Снижение приступов на 50% и более был установлен у 66,7-70% больных.

Сравнение эффективности различных схем медикаментозной терапии у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией продемонстрировало, что при неэффективности стартовой монотерапии, дуотерапия может быть эффективна по сравнению с альтернативной монотерапией. А политерапия с использованием комбинации «современных» и традиционных ПЭП может стать выбором в случае недостаточной эффективности как моно, так и дуотерапии, особенно в случае трудной курабельности больных.

#### **4.2 Клинико-нейрофизиологическая и нейровизуализационная характеристика пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией**

У 240 пациентов со структурными и другими фокальными эпилепсиями на фоне лечения моно- и дуотерапией базисными «стандартными» ПЭП 1 и 2 линии приступы продолжались, частота не уменьшалась или уменьшалась незначительно и непостоянно. Они были отнесены к группе труднокурабельных, фармакорезистентных эпилепсий (ФРЭ). В этой группе были проведены более «углубленные» клинико-нейрофизиологические, нейровизуализационные

исследования. Средний возраст больных составлял  $40,8 \pm 16,4$  лет; из 240 больных 163 человека (68%) составляли мужчины, 77 (32%) – женщины. Мужчин среди лиц с ФРЭ оказалось в 2 раза больше. Возможно, тут имело место более низкая приверженность этих больных лечению, а также дополнительные, отягощающие ситуацию в большей степени у мужчин, поведенческие факторы риска.

Известно, что диагностика формы эпилепсии и определение локализации эпилептического очага у пациентов со структурной и другими формами фокальной (симптоматической по классификации 1989г) эпилепсией являются основополагающими принципами в разработке тактики медикаментозной терапии и определении дальнейших перспектив хирургического лечения. Согласно мнению Kwan P., Brodie M.J., выраженному в 2001 году, пациенты с вновь диагностированной эпилепсией достигают ремиссии на первом или втором ПЭП примерно в 60% случаев, оставшиеся 40% имеют высокий риск развития фармакорезистентной эпилепсии [322]. В то же время обобщение 30 летнего опыта проспективного исследования в 2018 году показало, что эта цифра 60-64% практически с тех пор не изменилась [230].

Таким образом, эти проблемы остаются актуальными и по сей день. Возможные причины фармакорезистентности хорошо известны. Это в основном: неверифицированный диагноз, ошибка в выборе стартового лечения, ошибочная доза, необоснованная политерапия, низкая приверженность лечению пациента, генетически детерминированная фармакорезистентность и др. Поэтому важнейшим вопросом современного этапа исследований в области эпилептологии является преодоление фармакорезистентности у пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами путем оптимизации лечения труднокурабельных больных.

220 пациентам дополнительно был назначен препарат нового поколения ПЭП – леветирацетам (ЛЕВ), 20 больным – лакосамид (ЛСМ). Дополнительно препараты назначались на фоне 3-4 принимаемых препаратов, которые учитывались при комплектации групп.

Доказано, что большинство новых препаратов сопоставимы с традиционными ПЭП, но они приоритетны в плане переносимости. Гораздо реже встречаются НЯ как системного характера (метаболические, аллергические, желудочно-кишечные), так и со стороны головного мозга (головокружение, головная боль, когнитивные нарушения и др. [266, 267, 281,371].

Леветирацеам был исследован впервые в Лондонском институте неврологии [368]; при сравнении с плацебо в Европейском многоцентровом исследовании дополнительное назначение ЛЕВ у больных с резистентными фокальными приступами вызвало снижение приступов на 50% и более у 22,8% пациентов при дозировке с 1000мг/сут. и 30% – при дозе 2000/сут.

А при дополнительном сочетании еще и с КБЗ в 2007 году Brodie M.J. совместно с экспертами Германии, Франции, Швейцарии и Италии показали большую эффективность и надежность нового сочетания [220]. Большинство новых препаратов и в отечественных исследованиях показывали лучшую эффективность и переносимость при совместном назначении с препаратами 1 и 2 линии, в частности с препаратами ВПК [120,159,160].

За последние годы изучалась эффективность и лакосамида. С 2007-2009 годы проводились 3 двойных слепых рандомизированных исследования у взрослых (16-70лет) с фокальной эпилепсией [208, 214, 229]. На фоне других, уже применяемых 3-4 ПЭП ЛСМ оказался эффективным как в режиме моно, так и дуо- и политерапии. К концу 12 месячного курса процент его удержания составлял 70%. Среднее уменьшение приступов было дозозависмым (200-600мг) и составляло 33-40%, (плацебо 18%). Российский опыт применения Лакосамида при лечении пациентов с неконтролируемой фокальной эпилепсией также показало, что возможно снижение доли лиц с абсолютно резистентной эпилепсией в среднем на 6-8%, а удержание на препарате может достичь 89,5% [122,161].

С учетом создавшихся сочетаний с ЛЕВ нами были сформированы 2 основные группы по преимущественному дальнейшему использованию таких

базисных ПЭП, как вальпроевая кислота (95 человек) и карбамазепин (95 человек). Для сравнительной оценки эффективности противоэпилептической терапии в этих группах, мы провели их сопоставление по полу, возрасту, этиологии, частоте и характере приступов. Остальные группы по использованию Лакосамида и его сочетаний оказались малочисленными, мы дали их описательную характеристику.

В группах с дальнейшим предполагаемым назначением ЛЕВ с ВПК и ЛЕВ с КБЗ различий в гендерном отношении между ними не установлено ( $p > 0,05$ ). Не выявлено и возрастных различий, средний возраст в обеих группах был сопоставим, и составлял в среднем  $41 \pm 6,9$  и  $40,5 \pm 7,4$  лет, соответственно. В группе ЛСМ (20 человек) больные имели средний возраст –  $43,04 \pm 27$  лет. По половому и возрастному составу группы с ЛЕВ и с ЛСМ различались. Кроме того, состав групп с ЛЕВ в сочетании с ЛТД, ТПМ, ЛСМ был также небольшой (по 10 человек). Поэтому мы сравнивали только 2 группы, где ЛЕВ назначался в сочетании с ВПК и с КБЗ.

Во всех группах фармакорезистентных фокальной эпилепсий у большинства пациентов, у 144 пациентов из 240 (60%), приступы сопровождались нарушением сознания: при дополнительной терапии ЛЕВ+ВПК – у 54 из 95 (56,8%), ЛЕВ+КБЗ – у 55 из 95 (57,8%), ЛЕВ +ЛТД – у 8 из 10 (80%), ЛЕВ +ТПМ – у 7 из 10 (70%), ЛЕВ +ЛСМ – у 6 из 10 (60%), ЛСМ-14 из 20 (70%).

У пациентов с фармакорезистентными фокальными эпилепсиями, до дополнительной сочетанной терапии ЛЕВ+ВПК и ЛЕВ+КБЗ, в характере приступов преобладали: тонические приступы - у 4 (4,28%) и 5 (5,3%) пациентов, наблюдались нарушения поведения у 5-и (5,3%), и 4-х (4,2%) больных, соответственно; в 3-5 случаях в тех же группах выявлялись когнитивные, эмоциональными нарушениями. Нарушением чувствительности были отмечены у 4 пациентов (4,2%), получающих ЛЕВ +ВПК, у 3 (3,2%), получающих ЛЕВ+КБЗ; сохраненное сознание в дебюте приступа было у 7 (7,4%) и 6 (6,3%) больных, соответственно.

Статистически достоверных различий в распределении частот, характеризующих характер приступов, тип аур, автоматизмов между основными

сравниваемыми группами до назначения дополнительной сочетанной терапии ЛЕВ+ВПК и ЛЕВ+КБЗ не установлено ( $\chi^2 = 0,945, p = 0,815$ ).

Анализ количества приступов показал в среднем  $3,15 \pm 1,7$  приступа у одного пациента с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. При этом до лечения в группе ЛЕВ+ВПК приступов было в среднем  $3,71 \pm 1,9$ , а в группе, получающем ЛЕВ+КБЗ  $3,45 \pm 1,7$  ( $p > 0,05$ ).

Леветирацетам (ЛЕВ) назначался пациентам с фармакорезистентной ФЭ в дозах 1000мг; 2000мг; 2500мг, максимально до 3000мг; Лакосамид (ЛСМ) – по 200мг, 300мг и максимально в дозе 400мг.

Таким образом, нами были сформированы 2 основные сопоставимые группы по лечению фармакорезистентных больных. В 1 группе в качестве дополнительной терапии к уже имеющимся препаратам назначался леветирацетам с ВПК, а во второй группе леветирацетам с КБЗ. Группы были сопоставимы по возрасту полу, анамнезу, частоте, характере приступов.

#### *Электроэнцефалографические и нейровизуализационные исследования*

В течение жизни мозг взрослого человека подвергается воздействию многих стрессовых факторов, обладающих потенциально эпилептогенным действием - травмы, токсические воздействия, нарушения кровообращения, новообразования головного мозга. Все эти факторы могут приводить к прижизненным потенциально-эпилептогенным макро-микроструктурным трансформациям головного мозга. До настоящего времени отсутствуют четкие нейровизуализационные критерии распознавания этих структурных очагов, особенно в контексте их вероятной эпилептогенности.

Эпилепсию вызывает «эпилептогенный очаг» – это гистологически аномальный участок коры, который идентифицируется при МРТ исследовании. При МРТ исследовании в большинстве случаев структурные изменения отсутствуют или имеют диффузный характер. Сочетания возможны различные. Очаг может себя проявить только электрофизиологически и не быть идентифицирован на МРТ. И, наоборот, есть очаг на МРТ, но нет

эпилептиформной активности при ЭЭГ исследовании. Следовательно, особенно необходимо было поиски эпилептогенного очага проводить комплексно.

Результаты нейровизуализационных исследований в группе пациентов с фармакорезистентными фокальными выявили различные изменения в структурах головного мозга в 105 случаях – у 128 наших больных (82%). Наиболее часто при фармакорезистентных фокальных эпилепсиях выявлялись изменения гиппокампа: у 30 (23,7%) пациентов был визуализирован гиппокампальный склероз, из них у 18 (60%) была выявлена эпилептиформная активность в височной зоне.

Методом выбора нейрофизиологической диагностики эпилепсии у взрослых является ВЭЭГ-мониторинг с исследованием ночного сна, информативность которого выше по сравнению с многократными рутинными ЭЭГ-исследованиями. Так, на основании анализа Фирсовым К.В., Котовым А.С (2019) результатов нейрофизиологического обследования 1217 пациентов в условиях реальной клинической практики было показано, что при проведении рутинной ЭЭГ патология не выявлялась у 41%, а видео-ЭЭГ только у 11,5% пациентов [174].

Базовые показатели рутинного ЭЭГ-исследования 240 наших 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%), затылочном – у 4 (1,7%), мультифокально – у 20 (8,3%). Регистрировались в основном 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 и при последствиях перинатальной патологии и генетической форме эпилепсии. Острые-медленные волны регистрировались чаще всего при объемных образованиях и постинсультной эпилепсии, сфокусированные в теменной и височной зоне – при объемных образованиях и в затылочной – при постинсультной эпилепсии.

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 у 2 больных.

12-часовое мониторирование, охватив и бодрствование (4-5 часов) выявило 17 случаев эпилептической активности при пробуждении (7,05%), 6 случаев при засыпании (2,5%), 21 случай (8,75% во сне), остальные 186 случаев (77,5%) выявлены при бодрствовании. В 10 случаях (4,2%) изменений не выявлено.

Сходные результаты получены Бурд С.Г (2016) при исследовании лиц со структурными фокальными эпилепсиями с билатеральными тонико-клоническими приступами в возрасте 18-51 года. На видео-ЭЭГ у 71,4% в интериктальном периоде была обнаружена типичная эпилептиформная активность, представленная комплексами острая-медленная волна, спайки, полиспайки. У 4,3% ночью на фоне приступа была выявлена генерализованная эпилептическая активность. Источники эпилептической активности локализовались в лобной области (17%), лобно-височной (31%), теменной (1,4%) и мультрегионально (12,9%). У 27 больных из 79 больных (34%) на МРТ были обнаружены кистозно-глиозные, объемные образования, гиппокампальный склероз, арахноидальные кисты и аномалии коры и чаще всего височной и лобно-височной областях [45].

В нашем исследовании клинико-нейрофизиологическая и нейровизуализационная топическая корреляция наиболее четко прослеживалась в случае наличия гиппокампального склероза. Как мы установили, у лиц с гиппокампальным склерозом наиболее частой локализацией патологической биоэлектрической активности явилась височная зона. Из этих 30 больных эпилептическая активность выявлялась в височной зоне в 18 случаях (60%) и чаще в виде острых-медленных волн.

Сивакова Н.А с сотрудниками (2018), изучая патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты, также отмечают высокую частоту гиппокампального склероза (60-70%) при фармакорезистентных эпилепсиях с медленно-волновой биоэлектрической активностью, локализуемой в височной зоне [166]. А Одинак М.М. с сотрудниками (2018) [141] и Китаева В.К. и Котов Ф.С. (2018) [113], изучая клиническую семиологию приступов при височных эпилепсиях, подчеркивают значимость для диагноза характерных вестибулярных, соматосенсерных, вегетативных и других типов аур.

Крылов В.В., Гехт А.Б, Трифонов И.С. (2018), оценивая результаты хирургического лечения пациентов даже с МР-негативными фармакорезистентными эпилепсиями, у 22 (66%) больных вывели височную эпилепсию [119].

Феномен ВБС, который характеризуется последовательными фокальными спайками и спайк-волновыми комплексами и реже медленными волнами со вспышками билатеральных симметричных спайк-волновых комплексов, распространяемых на оба полушария, при двукратном их повторе в течение 1 записи, у нас встречался только у 2 больных.

Но оптимизация и совершенствование лечения этой лиц с ФРЭ требовало более углубленного изучения наиболее «уязвимых «патогенетических механизмов этого заболевания.

Доказано, что основными направлением исследований для решения проблемы являются экспериментальное и клиническое изучение известных ПЭП, а также разработка и внедрение новых соединений, технологий и препаратов, воздействующих на патогенетические «мишени» эпилептической системы [20, 21, 322].

С этой целью на начальном этапе работы нами было запланирован и параллельно проведен сравнительный электрофизиологический анализ механизма действия различных противосудорожных средств на экспериментальной модели эпилепсии у животных с определением патогенетических «мишеней»

терапевтического действия противоэпилептических препаратов выбора для пациентов.

### **4.3 Нейрофизиологические механизмы формирования эпилептической системы на первой и второй стадиях развития патологического процесса и анализ механизмов действия различных противоэпилептических препаратов**

Фармакорезистентность с точки зрения экспериментальной эпилептологии - это не только рефрактерность к лечению, но и определенное нейрофизиологическое состояние, требующее фундаментальных исследований.

В этом случае снижение терапевтического эффекта может быть результатом:

- нечувствительности точки приложения ПЭП – «мишеней». Например, ионных каналов, нейромедиаторных ГАМК и глутамат систем, протеиновых транспортеров и др. [65,66]
- нарушения пластичности нейронов [109,110]
- дисбаланса эпилептической системы и противоэпилептической защиты (ядра ствола, мозжечок и др.) [11, 86]
- ускоренной биотрансформации, приводящей к снижению концентрации [128]

Выявление детерминантных структур, определяющих резистентность к препаратам, главная задача лечения при фармакорезистентных эпилепсиях. Например, согласно «теории транспортеров» при эпилепсии повышается экспрессия транспортеров, не пропускающих определенные субстанции в мозг. Это могут быть Р-гликопротеин (PGP) и другие протеины (MPP-multidrug resistance-associated protein). Улучшение свойств этих транспортеров – одна из патогенетически обоснованных технологий лечения эпилепсии.

Главным из путей совершенствования лечения является разработка «мишень» направленных лекарственных средств с использованием нанотехнологий. Анализ и оценка «мишень» направленного влияния различных противосудорожных средств в эксперименте нами была проведена с

использованием хронической кобальтовой модели эпилепсии, как наиболее адекватно и полноценно отражающей наши клинические исследования при фокальных эпилепсиях.

Полученные данные свидетельствуют о том, что *на первой стадии* развития ЭпиС эпилептическая активность у контрольных крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом была более выражена в электрокортикограммах ипсилатеральной коры, тогда как в подкорковых структурах - латеральном гипоталамусе и дорзальном гиппокампе эпилептиформная активность была представлена в меньшей степени.

В противоположность этому, на второй стадии развития эпилептической системы (5-7 день) ЭпиА была более выражена в подкорковых структурах и особенно в дорзальном гиппокампе.

Хроническая кобальтовая модель эпилепсии позволила нам изучить развитие патологической ЭпиС на различных стадиях ее формирования и определить «очаги влияния» различных противоэпилептических веществ: первичные детерминантные или вторичные, зеркальные, третичные и др. Стала возможна комплексная оценка влияния ПЭП на структурно-функциональные нейрофизиологические показатели «мишеней» сформированной патологической ЭпиС [9, 297, 423].

#### **4.4. Таргетные зоны и «мишени» терапевтического действия противоэпилептических препаратов: вальпроевой кислоты, карбамазепина, ламотриджина, топирамата, леветирацетама, лакосамида**

*Результаты экспериментального исследования комбинации вальпроевая кислота и леветирацетам*

При изучении влияния ВПК и ЛЕВ в эксперименте на крысах с кобальт-индуцированным очагом на эпилептиформную активность мозга мы установили существенные между двумя субстанциями различия в подавлении ЭпиА, при этом различия выявлялись на разных стадиях формирования ЭпиС.

ЛЕВ подавлял пароксизмальную активность на 5-6 день после аппликации кобальта (II стадия), т.е. на фоне сформированной стабильной ЭпиС. Это соответствует современным представлениям о механизме его действия.

Дело в том, что ЛЕВ в отличие от других ПЭП имеет сродство с везикулярным синаптическим протеином SV2A. В настоящее время на разных экспериментальных моделях эпилепсии (модели киндлинга, генетические, аудиогенные) доказана тесная связь между сродством к этому белку и противосудорожной активностью. Более того, ингибируя высвобождения  $Ca^{++}$  из депо и подавляя активность АМРА-рецепторов, он модулирует активность нейронов, вовлеченных в процесс. ЛЕВ избирательно воздействует и на ГАМК-А рецепторы, но только в условиях сформированной ЭпиА [57, 63, 64, 315, 421].

И эта способность избирательно подавлять внезапную вспышку возбуждения, не затронув нейрональное возбуждение в норме, так же, как и сродство с везикулярным протеином, является его уникальным свойством препарата.

В нашем эксперименте эффект леветирацетама на II стадии сформированной ЭпиС максимально проявился в гиппокампе, что наблюдалось по значительному снижению ЭпиА в данной структуре с появлением нормального регулярного тета-ритма. ЛЕВ, как селективный лиганд везикулярного синаптического протеина SV2A, ослабляя синаптическую передачу возбуждающих потенциалов в гиппокампе, снизил число разрядов 1,9 раз, а длительность в 2,5раз.

Вальпроевая же кислота в субстанции в дозе 100 мг/кг подавляла ЭпиА и на I-й, и на II стадиях формирования ЭпиС; действие проявлялось как в коре, так и выражено в гипоталамусе. ВПК особенно активно влияла на первичный корковый очаг, снижая число и продолжительность разрядов ЭпиА.

На II стадии при уже сформированной эпилептической системе с вовлечением коры, и, главным образом, гипоталамуса, ВПК заметно угнетала судорожную активность *уже в гипоталамусе*. Она практически не оказывала влияния на сенсомоторную область коры контралатерального полушария.

С помощью модели эпилептического статуса (ЭС) при введении ГМЦ крысам с кобальт-индуцированным очагом была доказана ведущая роль гипоталамуса в развитии ЭС: наряду со вспышкой разрядов в коре, была выявлена наибольшая длительность разрядов именно в электрограммах гипоталамуса.

Было установлено нами также, что ЛЕВ (200 мг/кг) при ЭС оказался неэффективным, он не снижал пароксизмальную активность и не защищал животных от гибели.

Вальпроевая же кислота (100 мг/кг), наоборот, снижала выраженность эпилептической активности во всех структурах, которые исследовались, особенно в ипси- и контрлатеральной коре (33 раза) и гипоталамусе (28 раз). А это приводило в эксперименте снижению у животных генерализованных моторных проявлений и гибели.

Таким образом, на модели фокальной кобальт-индуцированной эпилепсии было продемонстрировано, что гиппокамп является основной, ведущей структурой-мишенью для ЛЕВ, что вероятно определяет эффективность последнего при резистентных фокальных эпилепсиях. Вальпроевая же кислота в большей степени оказывала ингибирующее влияние на корковые очаги эпилептической активности и гипоталамусе. Это проявляется в ее способности и в ряде других исследований подавлять генерализацию процесса и эпилептический статус [149, 168, 346].

Таким образом, противосудорожное действие вальпроевой кислоты в эксперименте на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией определяется подавлением детерминантного очага в коре, который, наряду с гипоталамусом, является ведущей в развитии стойкой эпилептической системы при формировании вторично-генерализованных припадков.

Эти экспериментальные данные подтверждаются как нашими, так и другими клинико-нейрофизиологическими исследованиями [9, 10, 18, 126, 134], что представлено в таблице сопоставления этих сведений.

## Сопоставление результатов экспериментальных и клинических исследований

Экспериментальное исследование	Клинико-нейрофизиологическое исследование
Под влиянием ВПК гипоталамус теряет роль ведущей структуры	Под влиянием ВПК происходит угнетение лимбико-гипоталамических зон генерации пароксизмальной активности
Под влиянием ВПК и их комбинации отмечается снижение частоты и длительности разрядов пароксизмальной активности	Отмечается уменьшение пароксизмальной активности и ослабление или угнетение зон ее генерации
Под влиянием ВПК происходит угнетение коркового очага	Происходит ослабление когерентных связей в левой височной области.
Применение ВПК позволяет предотвратить появление вторично-генерализованных тонико-клонических судорог после введения нейротоксина у 90 % животных	Применение ВПК позволяет предотвратить развитие вторично-генерализованных приступов у пациентов с эпилепсией.

Эти экспериментальные данные способствовали нашему выбору комбинации леветирацетама с вальпроевой кислотой для лечения больных с фармакорезистентной фокальной эпилепсией

*Результаты экспериментального исследования лакосамида*

Лакосамид — один из «новых» перспективных ПЭП, отвечающий основным требованиям эффективности и безопасности лечения эпилепсии, он зарегистрирован в России для взрослых и подростков (16—18 лет) с эпилепсией в режимах дополнительной терапии (с 2010 г.) и в монотерапии (с марта 2017 г.) [102,161].

В настоящее время эпилепсия рассматривается как заболевание, связанное и с изменением нейрональных сетей, и каждый тип ее приступов демонстрирует различную картину взаимосвязей корковых и подкорковых структур [110,190]. Повышенный интерес к анализу нейрональных сетей при этой патологии связан с возможностями применения в эксперименте современных аналитических методик, которые позволяют изучить динамическое состояние

мозга и влияния на него противосудорожных препаратов. При этом важное значение имеет определение локализации эпилептогенного очага, скорости распространения судорожной активности и вовлеченности коры и подкорковых структур [55-57, 63-65].

Формирование ЭпиС сопровождается нарушением четкой взаимосвязи корковых и подкорковых структур, т.е. функционирования нейрональных сетей; меняется пространственная синхронизация ЭпиА в различных структурах головного мозга, экспериментальных животных, демонстрирующая нарушение их взаимодействия.

Оценка действия лакосамида у нас в эксперименте на формирование эпилептической системы в структурах мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом и влияния его на нарушения структурно-функциональных связей в обеих стадиях формирования ЭпиС показала следующее. Лакосамид в первые 30 минут после введения не имел положительного влияния; он даже несколько усиливал ЭпиА в гиппокампе на I стадии и в ипсилатеральной коре на II стадии развития ЭпиС. Это выражалось в увеличении числа разрядов в этих структурах: с  $16,84 \pm 3,75$  до  $23,25 \pm 1,54$  в ипсилатеральной коре и с  $16,88 \pm 6,29$  до  $20,15 \pm 3,78$  – в гиппокампе. Отмечалось усиление корково-гиппокампадных связей на I стадии и корково-гипоталамических связей на II стадии.

Подавление ЭпиА начиналось позже, только через *120 минут* (2 часа), после введения препарата. В I стадии развития ЭпиС это проявлялось в виде снижения длительности разрядов в гиппокампе с  $0,13 \pm 0,02$  до  $0,11 \pm 0,01$  сек; во II стадии - числа разрядов в контрлатеральной коре с  $18,41 \pm 4,98$  до  $13,82 \pm 5,45$  и снова в гиппокампе с  $16,88 \pm 6,29$  до  $9,86 \pm 3,29$  раз за минуту.

Если на фоне приема лакосамида через 30 минут отмечалось увеличение уровня КОГ связей для всех диапазонов частот (с 0,896 до 0,928), наиболее выраженное для корково-гипоталамических связей в диапазоне тета- и альфа-частот, то через 2 часа после введения лакосамида отмечалось снижение коэффициента когерентности для всех диапазонов частот до 0,850 (фон 0,896) с

наибольшей выраженностью для корково-гиппокампальных связей. Снижение коэффициента когерентности соответствовало ослаблению (на уровне тенденции) ЭпиА относительно фоновых значений, наблюдаемое через 2 часа после введения лакосамида, в контрлатеральной коре и гиппокампе. Спектральный анализ биоэлектрической активности мозга крыс, проведенный на 2 стадии развития ЭпиС до и после введения лакосамида, не выявил значительного изменения мощности спектра диапазонов частот.

Таким образом, эффект лакосамида наступает через 2 часа после введения и характеризуется уменьшением ЭпиА в коре и гиппокампе и снижением выраженности межцентральных корково-гиппокампальных связей. Вот почему он назначается при рефрактерности к противоэпилептическому лечению.

Такое влияние данного препарата объясняется его уникальным механизмом действия. По своему механизму действия ЛСМ явно отличается от других ПЭП — блокаторов натриевых каналов; так как селективно усиливает медленную инактивацию  $\text{Na}^+$ -каналов. А, взаимодействуя с белком CRMP-2, который участвует в регуляции дифференцировки нейронов и роста аксонов, он оказывает влияние на нейропластичность [208]. Именно это приводит к уменьшению количества нейронов, которые периодически генерируют пароксизмальные деполяризационные сдвиги; ЭпиА активность в эпилептическом очаге и особенно в гиппокампе, подавляется [245, 323,324].

В различных других экспериментальных исследованиях показано, что лакосамид обладает мощными противосудорожными свойствами и на моделях височной и лобно-височной эпилепсии [383]. Однако, модулируя интериктальную спайк-волновую и высокочастотную активность, он в то же время не влияет на клонические приступы (пентилентетразол, биксукулин и пикротоксин и генетические модели абсансной эпилепсии) [203], что свидетельствует об избирательности воздействия препарата на различные структуры эпилептической системы и необходимости его назначения согласно соответствующим показаниям. Именно этим обусловлен и наш второй выбор

лакосамида, так как у наших больных в большей степени были поражены эти зоны.

### *Исследование карбамазепина*

На хронической кобальтовой модели эпилепсии нами исследовалась динамика структурно-функциональных связей и ведущие структуры патологической эпилептической системы на фоне воздействия карбамазепина (КБЗ). Исследования проводились на самцах аутбредных половозрелых белых крыс массой 220-250г (n=10).

Электрограммы у животных на I стадии после аппликации кобальта на сенсомоторную зону коры регистрировали пароксизмальную эпилептическую активность во всех исследуемых структурах. Пароксизмальные разряды на ЭЭГ регистрировались в виде комплексов «пик-волна», отдельных спайков и пачек высокоамплитудных острых волн.

По числу разрядов и их длительности на первой стадии преобладала ипсилатеральная кора, где число разрядов за минуту составляло  $14,3 \pm 2,4$ . Эти показатели были несколько ниже во вторичных очагах: контрлатеральной коре ( $12,1 \pm 1,6$ ), гипоталамусе ( $13,2 \pm 3,1$ ) и гиппокампе ( $13,7 \pm 2,4$ ). Во второй стадии развития ЭпиС нарастала интенсивность этих показателей уже во вторичных очагах, что свидетельствовало о дальнейшей генерализации ЭпиА и смене доминантной структуры. В гипоталамусе число разрядов повысилось с  $13,2 \pm 3,1$  до  $16,1 \pm 1,5$  раз.

Введение КБЗ в дозе 20 мг/кг уже в I стадии развития патологической ЭпиС вызывало через 60 минут статистически достоверное снижение частоты пароксизмальных разрядов ЭпиА в минуту в ипсилатеральной (до  $8,7 \pm 2,6$  в мин) и контрлатеральной коре (до  $9,9 \pm 2,1$  раз в мин), что сохранялись на протяжении 4 часов. В то же время подкорковые очаги – гипоталамус и гиппокамп оставались интактными от воздействия карбамазепина.

Во II стадии развития патологического процесса уже через 30 мин. и более выражено, статистически достоверно, через 2 часа после инъекции препарата КБЗ в дозе 20 мг/кг оказывал выраженное воздействие на детерминантные структуры.

В гипоталамусе снижал число разрядов за минуту с  $16,08 \pm 1,5$  до  $13,8 \pm 2,5$  через 30 минут и  $11,4 \pm 1,4$  через 120 минут ( $p < 0.01$ ), в гиппокампе – с  $15,3 \pm 1,3$  до  $12,3 \pm 2,4$  через 30 мин и  $9,5 \pm 0,9$  через 120 мин ( $p < 0.05$ ). При этом на II стадии эффект был более выражен, чем на I стадии. Через 3 часа выявлялась тенденция к восстановлению структурно-функциональных связей ЭпиС. При восстановлении ведущая роль генератора переходила к контралатеральной коре.

Результаты этих исследований совпадают с данными других исследований, где при изучении влияния карбамазепина на структурно-функциональные связи в развитии эпилептической системы получен аналогичный результат. На начальной стадии развития эпилептической системы влияние препарата было направлено на активность коры в ипси- и контралатеральном полушарии. А на стадии генерализации ЭпиА карбамазепин снижал ЭпиА во всех исследуемых структурах с наибольшим эффектом в дорзальном гиппокампе и латеральном гипоталамусе [28].

Полученные нами результаты в эксперименте на модели фокальных эпилепсий у крыс с кобальт-индуцированным очагом предопределили наш выбор комбинаций и подтвердились клиническими исследованиями (см. раздел 2.3). Они объяснимы с точки зрения механизма влияния карбамазепина на отдельные структуры – «мишени» при развитии эпилептической системы.

Влияние КБЗ как в эксперименте, так и в клинике обеспечивают такие его свойства, как блокада  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$  каналов, а взаимодействуя с ГАМК и глутамат рецепторами, он снижает возбудимость в головном мозге [116].

Именно благодаря этому свойству активного воздействия и на первой и на второй стадии развития ЭпиА КБЗ эффективен при фокальных эпилепсиях. В своей фундаментальной работе Panayotopoulos С.Р. (2007) приводит рекомендации по лечению фокальных форм эпилепсии, основанные на международных рекомендациях и мнениях экспертов. Он считает, что вальпроат — наиболее эффективный препарат при генерализованных эпилепсиях, однако, его применение в монотерапии при фокальных эпилепсиях не столь обосновано, но больший эффект имеет КБЗ [366].

### *Исследование ламотриджина*

Под влиянием ламотриджина на I стадии развития эписистемы наиболее заметное снижение показателей ЭпиА в нашем исследовании 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 ламотриджина на II стадии развития ЭпиС, хотя и не смогло подавить рост ЭпиА в ведущих структурах, тем не менее, вызвало снижение числа и длительности разрядов: в меньшей степени в гипоталамусе, в большей – в гиппокампе. Ламотриджин оказывал наибольший эффект *на кору головного мозга* и меньший - на подкорковые образования

### *Исследование топирамата*

Топирамат оказывал больший по выраженности эффект на ЭпиА в электрограммах *«зеркального очага»* (контрлатеральной коре), и меньший в ипсилатеральной коре гипоталамусе и гиппокампе. Эффект топирамата (ТПМ) объясним механизмом его действия: блокированием натриевых и кальциевых каналов мембран нейронов, потенцированием активности ГАМК в небензодиазепиновых местах рецептора, блокировкой глутаматных рецепторов.

## **4.5 Динамика клинико-нейрофизиологических показателей в группах пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией на фоне комбинированного лечения леветирацетама и лакосамида с базовыми препаратами в зависимости от типа ПЭП и этиологии процесса**

Нами была проведена оценка суммарного количества приступов до и после 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%). 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

сочетания ЛЕВ с КБЗ было статистически достоверным, с лучшей результативностью в группе ЛЕВ с КБЗ ( $\chi^2=4,037$ ,  $p<0,05$ ,  $\dagger=0,05169$ ).

В остальных группах при сочетании ЛЕВ с ЛТД и ТПМ также произошло снижение на 50-80%, однако для сравнительной оценки эти группы были небольшими и несопоставимыми. В группе с ЛСМ – снижение количества приступов с 24 до 14 (48%) оказалось статистически недостоверным из-за небольшого объема исследования, хотя результат был положительный.

В целом наиболее значимое снижение приступов произошло у лиц с метаболическими нарушениями: при хронической ишемии мозга с 53 до 20 приступов (62,2%), алкогольной и постинфекционной эпилепсиях (100%). При посттравматических с 225 до 95 приступов (57,7%) и постинсультных эпилепсиях с 24 до 10 (58,8%). Эффективность в зависимости от этиологии эпилепсии оказалась наиболее низкой в случае объемных образований – с 29 до 17 (41,4%), при последствиях перинатальной патологии – с 111 до 69 (37,7%) и идиопатической форме эпилепсии – со 112 до 68 приступов (39,9%). Сравнительная оценка в частоте выявляемого признака по группам установила достоверные различия между каждым из трех последних и группами с посттравматической и постинсультной эпилепсией, а также эпилепсией при хронической ишемии мозга.

#### *Результаты нейрофизиологических исследований*

Результаты нейрофизиологических исследований полностью совпадали и подтверждали клинические данные о снижении частоты эпилептических приступов. У всех пациентов с фокальной фармакорезистентной эпилепсией различной этиологии произошло значительное улучшение показателей рутинного ЭЭГ, которые в группах с достаточным количеством пациентов: например, с посттравматической эпилепсией – 76 человек, неуточненной эпилепсией – 63 человека имели статистически достоверный характер.

Так, при посттравматической эпилепсии регистрируемая эпилептическая активность 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 эпилептической активности 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. ЭЭГ картина после курса лечения не выявила эпилептиформную активность у 57 пациентов (у 1 до лечения,  $p < 0.01$ ).

При сравнительной оценке ЭЭГ-маркеров в результате 12-месячного курса лечения различными комбинациями ЛЕВ с базовыми ПЭП ( $n = 220$ ) была выявлена положительная динамика во всех исследуемых группах. Сочетание ЛЕВ и с ВПК и с КБЗ вызвала после курса лечения значительное подавление эпилептической активности в обеих гемисферах.

Сравнение двух основных групп с терапией ЛЕВ+ВПК ( $n=95$ ) и ЛЕВ+КБЗ ( $n=95$ ) установила при повторном ЭЭГ- исследовании большую результативность при сочетании леветирацетама с карбамазепином, при котором произошло большее снижение таких ЭЭГ характеристик, как острые волны (11/2,  $p < 0.005$ ) и острые-медленные волны (28/2,  $p < 0.00001$ ) (при комбинированном лечении ЛЕВ+ВПК их снижение было недостоверным – 4/1 и 7/1, соответственно,  $p=0,5$ ). Более того, было выявлено более благоприятное воздействие в теменных, височных и лобно-височных зонах.

Показатели видео-ЭЭГ мониторинга в тех же группах больных подтвердили электроэнцефалографическую картину рутинного ЭЭГ-исследования после лечения, как и до него.

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 и последствиями перинатальной патологии. 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 (2 до лечения,  $p < 0,01$ ). Это меньше показателя нормализации, установленной рутинной ЭЭГ – у 57 больных (1 до лечения  $p < 0,01$ ). Статистически достоверно значимые положительные изменения произошли при посттравматической эпилепсии в лобном и лобно-височном фокусе. Меньше генерировались острые и острые-медленные волны.

При сравнении по этиологии, так же, как и в случае клинической картины, в отличие от посттравматической эпилепсии с наглядной картиной улучшения процесса при объемных образованиях и последствиях перинатальной патологии положительные сдвиги в теменной, височной и лобно-височной зоне были статистически недостоверны.

При сравнительном анализе показателей видеомониторинга, полученных при лечении в основных группах, комбинация ЛЕВ с КБЗ оказалась более результативной и статистически достоверно эффективной в снижении количества острых-медленных волн (23/3,  $p < 0,00001$ ). Она в большей степени, как и в случае рутинного ЭЭГ исследования, влияла на левое полушарие и на теменной и лобно-височный фокус.

Такие же результаты были получены на базе отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева и эпилептологического кабинета Ленинградской областной клинической поликлиники. По данным Громова С.А. сотрудниками (2012, 2019) у подавляющего большинства (87%) больных в исходных ЭЭГ были выявлены отчетливые пароксизмальные изменения электрической активности мозга и комплексы «пик-медленная волна». Через два года наблюдения регресс паттернов был получен у 92 (34%) исследуемых, через три года - у 217 (80,4%), через пять-

восемь лет контроль был отмечен у 230 (85%) пациентов. На основании этого ими был сделан вывод о том, что изучение клинико-нейрофизиологических особенностей по данным рутинной и видео-ЭЭГ мониторинга дает возможность судить, как о подавлении эпилептической активности, так и восстановлении антиэпилептической защиты на нейрональном уровне [85,86].

#### **4.6 Эффективность лечения пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией в режиме комплексной терапии с леветирацетамом и лакосамидом. Удержание на комбинированной терапии леветирацетамом в комплексе с карбамазепином и препаратами вальпроевой кислоты**

Для оценки мы анализировали распределение относительного числа пациентов, достигших различной степени снижения приступов при дополнительном назначении сочетания ЛЕВ с ВПК, КБЗ, ЛТД, ТПМ и ЛСМ за 12 месяцев.

Анализ показал, что назначение ЛЕВ в сочетании с 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%). Тем не менее, данное различие оказалось статистически недостоверным ( $\chi^2 = 0,366$ ,  $p > 0,05$ ). Сравнение по частоте всех изучаемых признаков методом сопряженных таблиц также не выявило различий ( $\chi^2 = 0,624$ ,  $p > 0,05$ ).

При оценке же относительного числа лиц, достигших  $\geq 50\%$  снижения приступов данное различие стало статистически достоверным ( $\chi^2 = 4,263$ ,  $p < 0,05$ ). Назначение ЛЕВ в комбинации с КБЗ оказалось в 1,4 эффективней, чем в комбинации с ВПК (48,6% и 33,7%, соответственно). Это совпадает с данными наших экспериментальных исследований, которые показали, что во II-й стадии развития патологической эпилептической системы уже через 30 минут и более выражено через 2 часа КБЗ действует на детерминантные подкорковые структуры гипоталамус и гиппокамп (раздел 3.2.4)

В остальных малочисленных группах также выявлено заметное (40-50%) достижение снижения частоты приступов на  $\geq 50\%$ . Это, возможно было связано

с комбинированием с различными другими препаратами: ламотриджином, топираматом, лакосамидом и др. И все они имеют различную «зону влияния».

Так, нами было экспериментально установлено ламотриджин оказывает наибольший эффект на кору головного мозга и в меньшей степени – на подкорковые образования. Основной мишенью действия топирамата является контрлатеральная кора, «зеркальный» очаг, и в меньшей степени ипсилатеральная кора и подкорковые структуры.

Исследование особенностей механизма действия ЛЕВ на экспериментальной модели очаговой эпилепсии у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом показало, что ЛЕВ (200мг/кг) подавляет эпилептиформную активность в детерминантном первичном очаге (ипсилатеральной коре) в I-й и все структуры мозга и, главным образом, гиппокамп во II-й стадии формирования эпилептической системы. Гиппокамп, являясь таргетной структурной мишенью ЛЕВ, определяет его эффективность при резистентных фокальных эпилепсиях. ВПК (100мг/кг) же подавляет эпилептиформную активность в обеих стадиях в коре и гипоталамусе, являющихся ведущими при формировании вторично-генерализованных припадков у крыс на модели очаговой эпилепсии. Ингибирующее действие ВПК на корковые очаги и гипоталамус определяет ее способность подавлять вторичную генерализацию очагового процесса и эпилептический статус.

Влияние лакосамида (20мг/кг) на ЭпиА мозга крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом через 2 часа характеризуется снижением эпилептиформной активности в коре и гиппокампе и уровня межцентральных корково-гиппокампальных связей при когерентном анализе.

Это в целом привело к тому, что 91 больной с фармакорезистентной фокальной эпилепсией из 220 (41,4%) пациентов с комбинированной терапией с левитирацетамом оказались респондерами и добились снижения частоты приступов на  $\geq 50\%$ , что оценивалась нами, как высокая эффективность.

При назначении ЛСМ в комбинации с базовыми препаратами (30 пациентов) добились ремиссии 4 пациента (13,3%), а снижение приступов на 50%

и более 12 человек (40%). В малочисленных группах мы приводили только описательную статистику.

Эти результаты совпадают с мнением отечественных эпилептологов. Обобщая российский опыт лечения пациентов с неконтролируемой фокальной эпилепсией в основном лакосамидом, перапанелом, даже при предшествующем приеме от 2 до 5 ПЭП, отечественные эксперты считают возможным достижения свободы от приступов у 17% пациентов [38,95,122,161].

#### *Аггравация и серьезные нежелательные явления*

При лечении фармакорезистентных больных фокальной эпилепсией нежелательные явления выявлялись у каждого третьего больного (у 78 из 240 пациентов). в основном в виде раздражительности, сонливости, головной боли, агрессивности, диспепсии, насморка, головокружения, повышение аппетита, шаткости походки, диплопии, и сыпи. Все эти явления были в основном дозозависимыми и снижались при коррекции дозы и/или проходили в результате развития толерантности к препаратам.

Эти данные совпадают с результатами других исследований, выявивших в среднем у трети больных с ФРЭ нежелательные явления [52]. Рудакова И.Г., Котов А.С., с сотрудниками (2009), исследуя леветирацетам (кепра) в лечении различных эпилептических синдромов у взрослых, также пришли к выводу о частоте побочных эффектов у 11% больных в виде сонливости, головокружения, кожных высыпаний и бессонницы. При этом наихудший эффект отмечался у больных с гиппокампальным склерозом и синдромом Расмуссена [158].

Только у 13 пациентов (5,4%) из 240 наших пациентов нежелательные явления были серьезными (СНЯ) и требовали отмены препарата в течение первого года. Это были головокружения у 6 больных (2,5%), шаткость походки – у 4 (1,7%), диплопия, агрессивность, выраженная сонливость – по одному случаю (по 0,4%) Если СНЯ первого года проявлялись и требовали отмены препарата на 60-181-й день лечения, то проявления аггравации наступали позже, на 90—274-й день лечения.

К подобному выводу пришли авторы исследования SANAD (2007,2018) при исследовании влияния вальпроатов, ламотриджина, топирамата на генерализованную эпилепсию, когда отказ от лечения (withdrawal time) по поводу нежелательных явлений наступал на 28-245, а неадекватного контроля приступов на 136-481й- день исследования [346, 295].

Серьезные нежелательные явления и аггравация приступов, вызывая отмену препаратов, влияли в дальнейшем и на их среднесрочное (1-2года) и долгосрочное (до 5 лет) удержание наших пациентов на терапии.

Контрольными точками для оценки долгосрочного удержания на терапии явились абсолютное и относительное число лиц с фокальной резистентной эпилепсией, принимающих соответствующую комбинацию препаратов в первый и последующие (до 5 лет) годы.

Данные конечные точки мы оценивали для двух основных групп с дополнительной терапией левитирацетамом в сочетании с карбамазепином (ЛЕВ+КБЗ, n=95) и левитирацетамом с препаратами вальпроевой кислоты (ЛЕВ+ВПК, n=95).

В течение первого года лечения с момента начала терапии из-за серьезных нежелательных явлений и аггравации приступов 15 пациентам из группы ЛЕВ+КБЗ было отменено лечение. При этом у 4 больных из-за головокружения, одному – диплопии в глазах, одному – шаткости походки и одному – выраженной сонливости. У 8 пациентов отмена произошла из-за аггравации с или без НЯ. На лечении оставались 80 человек (84%)

В течение второго года снижение чаще происходило из-за отсутствия эффекта у 12 человек и 1 случая появления 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, требующих смены курса. На лечении оставались 62 человека (65%). В дальнейшем, в течение четвертого годов основными причинами служили нарушение протокола (5 человек) и неявка (2 человека) – 55 пациентов оставались на терапии (57,9%), и по одному такому случаю за 5 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: резко выраженного головокружения – у 2, пошатывания у 3 больных, агрессивности – у одного больного, а также аггравации приступов, повлекших чуть более поздних отказ – у 7 больных. 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 сильного 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 требовалась замена из-за рецидива, у двух – 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 ( $t=0,69$ ,  $p>0,05$ ).

Таким образом, в течение 5 лет в амбулаторных условиях половину больных фармакорезистентной фокальной эпилепсией (50-55,8%) при комбинации леветирацетама с карбамазепином и леветирацетама с препаратами вальпроевой кислоты удалось удержать на лечении.

#### **4.7 Нано-форма 2-метил-6метилЗоксипиридина сукцината (нано-мексидола) для лечения эпилепсии**

Существующие подходы к медикаментозному лечению эпилепсии не всегда позволяют достичь желаемого результата контроля над приступами. Кроме того, необходимое для эффективного лечения, длительное применение (минимум в течение 2-5 лет) многих антиконвульсантов сопровождается значительными побочными эффектами со стороны различных органов и систем, что, в свою очередь, еще больше снижает качество жизни пациентов. Одним из основных путей совершенствования лечения является разработка «мишень» - направленных лекарственных средств с использованием нанотехнологий. Использование нано-форм противосудорожных субстанций с возможностью прямой доставки

препаратов в эпилептогенный очаг может в значительной степени оптимизировать лечение.

Нанотехнология использует биосовместимые полимерные наноструктуры, которые повышают способность противосудорожного вещества преодолевать гемато-энцефалический барьер. Более того, медленно катаболизируясь и длительно оставаясь в организме, они обеспечивают пролонгированное постепенное высвобождение необходимых антиконвульсантов.

Нами разработано и исследовано новое противосудорожное средство для профилактики и лечения эпилепсии (пароксизмальных состояний) на основе полимерных наночастиц с 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинатом (мексидолом) – нано-мексидол. Это облегчает транспорт 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцината (мексидола) через гематоэнцефалический барьер и целенаправленно доставляет препарат к органам – мишеням (Патент на изобретение (№2469722, от 20 декабря 2012г. «Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения пароксизмальных состояний») [8].

Препарат Мексидол широко назначается в настоящее время в качестве ноотропного, нейропротекторного, противоишемического, противосудорожного, анксиолитического средства [17]. Он является ингибитором перекисного окисления липидов, вызывая конформационные изменения в протеиновых компонентах мембраны, способствует их стабилизации. Кроме того, данное вещество влияет на функционирование бензодиазепинового и ГАМК рецепторов [61, 416, 417].

Ранее экспериментально было доказано, что мексидол в субстанции и таблетках обладает способностью ослаблять судороги, вызванные введением коразола, бемегида, бикукуллина, тиосемикарбазида, пикротоксина и проведением максимального электрошока. Вместе с тем, мексидол при сравнении уступает по противосудорожной активности традиционным, современным противэпилептическим препаратам, таким, как вальпроаты и карбамазепин. В сравнении с другими противэпилептическими препаратами мексидол не обладает значимой активностью при эпилептическом статусе. Кроме

того, при повышении доз мексидола могут возникнуть побочные эффекты с нарушением моторных функций [96].

Выполненные нами исследования показали, что Нано-мексидол обладает выраженным противосудорожным действием. В базисном тесте максимального электрошока, моделирующем первично-генерализованные судороги по типу «больших» судорожных припадков, и в тесте антагонизма с коразолом, моделирующем генерализованные судороги по типу «малых» судорожных припадков, мексидол на наночастицах предупреждал развитие тонической экстензии генерализованных клонических судорог и гибель животных. По противосудорожной активности в этих тестах он значительно превосходил мексидол в субстанции. Так, по противосудорожной активности в тесте максимального электрошока мексидол на наночастицах превосходил мексидол в субстанции в 2,7 раза по показателю ЭD<sub>50</sub>, и в 5 раз по показателю ЭD<sub>16</sub>.

Мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином в противоположность мексидолу в субстанции проявлял выраженную способность достоверно уменьшать с  $17,1 \pm 4,95$  до  $5,5 \pm 0,57^* \Delta$  (в 3 раза) число судорожных разрядов на модели парциальной (фокальной по классификации 2017года) эпилепсии у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом со вторично-генерализованными судорогами.

После введения нейротоксина тиолактона гомоцистеина при вызванном ЭС в том же эксперименте, мексидол на наночастицах (PLGA – лецитин) с твином достоверно уменьшал (в 7,8 раз) число вторично-генерализованных клонико-тонических приступов (ВГКТП), в 3 раза процент животных со ВГКТП и в 10 раз гибель животных. Он подавлял моторные судорожные проявления, возникающие при ЭС в межприступный период, что проявлялось значительным снижением (в 1,5 раз) числа судорожных приступов по типу барабанного боя и нарастанием (в 2,8 раз) латентного времени наступления моторных судорожных проявлений.

Мексидол в субстанции на модели эпилептического статуса не оказывал противосудорожного действия, более того он вызывал нейротоксические эффекты, выражающиеся в изменении моторных функций.

Таким образом, 2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат (Мексидол) на наночастицах PLGA с лецитином имеет множественные противосудорожные эффекты: оказывает защитное действие как при первично-генерализованных, так и вторично-генерализованных судорогах. В отличие от мексидола в субстанции, он эффективен и при эпилептическом статусе, не вызывая при этом, в отличие от мексидола в субстанции, нейротоксических эффектов в виде нарушения моторных функций.

Таким образом, инновационное направление в экспериментальной эпилептологии предполагает следующие подходы:

- исследование патогенетических звеньев эпилепсии, как «мишеней» для адекватного фармакотерапевтического действия
- химическую и структурную модификацию уже известных препаратов с помощью различных технологий (например, нано технологий)
- синтез и скрининг различных веществ на экспериментальных моделях с целью создания новых противосудорожных соединений
- создание новейших ПЭП на основе исследования патофизиологических механизмов эпилептогенеза.

Если первый и второй подходы имеют отношение к разработке Нано-мексидола, то третий и четвертый подходы – к созданию нового препарата Бепродон-: 3-бензиламинометилен-пирролидина-2,4-диона.

#### **4.8 Бепродон – 3-бензиламинометилен-пирролидин-2.4-дион – новое экспериментальное противосудорожное средство**

Активное вещество - субстанция бепродона – является оригинальным химическим соединением общей формулы: 3-бензиламинометилен-пирролидин-2,4-дион. Бепродон отличается от известных ПЭП по механизму действия; он имеет высокую степень связывания с рецептором мелатонина-3, т.е. относится к

новому классу ПЭП [66]. МТЗ сайт связывания мелатонина представляет собою фермент хинон оксидоредуктазу 2 (QR2), который может быть вовлечен в широкий спектр болезней ЦНС. Им стабилизируется и активируется фактор транскрипции p53 [187], участвующий в репарации ДНК в гиппокампе после судорожных припадков [254, 255, 311] и регулирующий экспрессию рецептора ГАМК, содержащего  $\gamma 2$ - субъединицу [232]. А это может в краткосрочном плане снижать чувствительность к судорогам, изменяя экспрессию рецепторов ГАМК, а в долгосрочном предотвращать гибель нейронов гиппокампа, повышая порог их чувствительности к апоптозу.

Результаты исследований бепродона показали, что препарат обладает выраженным противосудорожным действием в целом ряде экспериментальных моделей, включая максимальный электрошок (МЭШ), коразоловые судороги, аудиогенные, стрихниновые судороги и др. В большинстве судорожных тестов и моделей эпилепсии субстанция бепродона не уступает и превосходит известные противосудорожные препараты (вальпроат натрия, дифенин, карбамазепин, фенобарбитал, гексамидин). [65,66]. Таким образом, можно было ожидать, что оригинальный препарат Ремегал, обладающий доказанной в эксперименте противосудорожной активностью и особым механизмом действия, окажется эффективным в качестве дополнительной терапии фармакорезистентных фокальных (парциальных) приступов со вторичной генерализацией или без у пациентов с эпилепсией.

Бепродон в дозе 100 мг/кг (однократно, внутривенно) оказывал у крыс с кобальт-индуцированным хроническим эпилептогенным очагом выраженное противосудорожное действие, статистически достоверно уменьшая как число разрядов, так и их длительность. На первой стадии развития ЭпиС бепродон вызывал статистически достоверное снижение числа разрядов ЭпиА в электрокортикограммах ипсилатерального (с  $11,12 \pm 0,87$  до  $8,88 \pm 0,58$ ) и контрлатерального (с  $10,62 \pm 1,32$  до  $9,39 \pm 0,50$  в мин) полушарий и их длительности (с  $2,19 \pm 0,14$  до  $1,63 \pm 0,10$  сек. и с  $1,84 \pm 0,07$  до  $1,37 \pm 0,13$  сек, соответственно) уже через 15 минут после введения. Максимальный же эффект

препарата по снижению ЭпиА наблюдался в электрокортикограммах контрлатерального полушария через 1 час после введения препарата и сохранялся 2 часа ( $6,56 \pm 0,76$  - число разрядов и  $1,12 \pm 0,08$  их длительность в сек).

На первой стадии развития ЭпиС бепродон не оказывал статистически достоверного эффекта на ЭпиА, регистрируемую в подкорковых структурах: электрограммах латерального гипоталамуса и дорзального гиппокампа. На второй стадии развития ЭпиС (через 5-7 дней) после аппликации кобальта бепродон статистически достоверно снижал число разрядов ЭпиА в электрограммах латерального гипоталамуса с  $11,97 \pm 1,17$  до  $7,89 \pm 1,10$  и дорзального гиппокампа с  $12,82 \pm 0,75$  до  $9,70 \pm 0,88$ . Он уменьшал длительность разрядов ЭпиА в контрлатеральном полушарии с  $1,83 \pm 0,20$  до  $1,30 \pm 0,11$  и электрограммах латерального гипоталамуса с  $1,22 \pm 0,06$  до  $0,90 \pm 0,11$  сек за 1 минуту.

Механизм действия бепродона на эпилептическую активность на первой стадии развития ЭпиС связан с его влиянием *на корковые очаги*, которые в этот период являются детерминантными и, таким образом, определяются как мишени действия бепродона. Бепродон на первой стадии развития ЭпиС в меньшей степени оказывает влияние на подкорковые очаги, которые в этот период являются зависимыми. Действие бепродона на эпилептическую активность на второй стадии развития ЭС связан 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 зависел от стадии развития эпилептической системы и был направлен на детерминантные очаги, а именно: на первой стадии развития ЭпиС мишенями действия бепродона являются *корковые*, а на второй стадии – подкорковые очаги, которые являются генераторами эпилептической активности.

## 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 на  $\geq 50\%$  – у 80,6%; при назначении 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 (7,05%), 6 – засыпании (2,5%), 21 – во сне (8,75%), 186 – при бодрствовании (77,5%), 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 эпилептической системы. 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 эпилептиформную активность 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 (33 раза) и гипоталамусе (28 раз); 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 карбамазепина направлено на доминантные структуры: корковые очаги в I-й и дорзальный гиппокамп, латеральный гипоталамус – во II-й ее стадии; лакосамида – на снижение ЭпиА в коре и гиппокампе и уровня межцентральных корково-гиппокампальных связей. Ламотриджин оказывал наибольший эффект на кору головного мозга и в меньшей степени – на подкорковые образования. Основной мишенью действия топирамата оказались контрлатеральная кора, «зеркальный» очаг.
5. Клинико-нейрофизиологическое исследование после курса комбинированной терапии ЛЕВ и ЛСМ с другими базовыми препаратами выявило двукратное с 765 до 352 снижение суммарного количества приступов в целом у 240 больных с ФРЭ: группе сочетания 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 леветирацетама с карбамазепином и леветирацетама с препаратами вальпроевой кислоты составила 5 лет.
7. Мексидол на наночастицах (PLGA)-лецитин с твином обладал выраженной противосудорожной активностью, предотвращая развитие тонической экстензии и гибель животных; значительно превосходил по показателю ЭД<sub>50</sub> (в 2,7раза) и ЭД<sub>16</sub> (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 нано-мексидол 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 гипоталамусе.

## Практические рекомендации

### Тактика применения противоэпилептических препаратов при фокальной (парциальной) эпилепсии

1. Препаратами первого выбора при фокальной эпилепсии (без или со вторичной генерализации) являются леветирацетам, вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин, топирамат. Лечение фокальной эпилепсии одним препаратом первой очереди, адекватным для данного типа приступов и синдромов, следует начинать с небольшой дозы (1/8 - 1/4) и постепенно увеличивать ее до достижения контроля над приступами или появления побочных эффектов. Следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам и/или препаратам с пролонгированным действием, и/или «новым» препаратам.
2. При стартовой терапии: возможно применение сразу ПЭП нового (3 - 5-го) поколения. При недостаточной эффективности препаратов «традиционных», «золотого стандарта», карбамазепина (ов) (с 1964г) и препаратов вальпроевой кислоты (с1970г), добавляются новые (новейшие) препараты:
  - a. Леветирацетам (levetiracetam) (с1999г)
  - b. Ламотриджин (ЛТД) [Lamotrigine] (с1994г)
  - c. Лакосамид (ЛСМ) [Lacosamid]
  - d. Топирамат (ТПМ) [Topiramate] (с1995г)
3. При неэффективности и плохой переносимости назначенного в режиме монотерапии первого препарата вторая монотерапия обязательна. При смене курса монотерапии назначается противоэпилептическое средство с синергичными фармакодинамическими механизмами действия; наращивание дозы нового препарата может идти без отмены предыдущего неэффективного. Исключение составляют серьезные нежелательные явления, аггравации, токсические дозы получаемых препаратов; нежелательные комбинации. Но возможен переход на дуотерапию (два препарата), если препарат 1 очереди неэффективен, но хорошо переносится. Приоритетно при этом добавлять к препаратам ВПК ламотриджин; карбамазепин может повысить аггравацию. При достижении свободы от

приступов – возможна попытка отмены лишних препаратов: т.е. обратный переход от дуотерапии к монотерапии

4. Политерапия показана после не менее двух последовательных курсов моно и/или дуотерапии. Комбинация леветирацетама с вальпроатами или карбамазепином может быть предложена для лечения фармакорезистентных эпилепсий в первичном звене здравоохранения на первом и втором уровнях оказания противоэпилептической помощи.

5. Важно учитывать коморбидные состояния, этиологию, пол, возраст. Например, при сердечно-сосудистых заболеваниях, у очень пожилых, у детей, у лиц с феноменом ВБС, ювенильной миоклонической эпилепсией не показан карбамазепин; при нарастании веса, эндокринных расстройствах, планируемой беременности – вальпроаты; склонности к аллергии – ламотриджин, низком индексе массы тела – топирамат и т.д.

6. Вследствие более низкой клубочковой фильтрации и достижения большей концентрации начальная доза ПЭП у пожилых пациентов должна быть на 30-50% меньше. Требуется более тщательное титрование дозы, в ряде случаев определение уровня в крови

7. В случае, если приступы эпилепсии очень редки, менее одного приступа в год, и они не влияют на качество жизни, можно лечение на некоторое время отсрочить и держать пациента под диспансерным наблюдением

8. Необходима долгосрочная (не менее 5 лет) противоэпилептическая терапия больных с фокальной эпилепсией

9. В случае долгосрочной (более 5 лет) клинико-нейрофизиологической ремиссии можно постепенно снижать дозу препарата вплоть до полной отмены лечения, но наблюдать больного в дальнейшем необходимо еще 5 лет

10. Необходимы во время и после лечения профилактические мероприятия. Это – отказ от курения, чрезмерного потребления алкоголя, увлечения гаджетами, уход от нервно-психических перегрузок, соблюдение режима сна и отдыха, достаточная

физическая активность и соблюдение низкоуглеводной (не более 15-30г добавленного сахара), кетогенной диеты

### **Алгоритм оказания противоэпилептической помощи при фокальных эпилепсиях**

Алгоритм оказания противоэпилептической помощи взрослым больным фокальной эпилепсией предполагает многоступенчатый, многоуровневый (4 уровня) подход. Назначается стартовая терапия в первичном звене здравоохранения невропатологом или по их направлению в специализированном эпилептологическом центре эпилептологами.

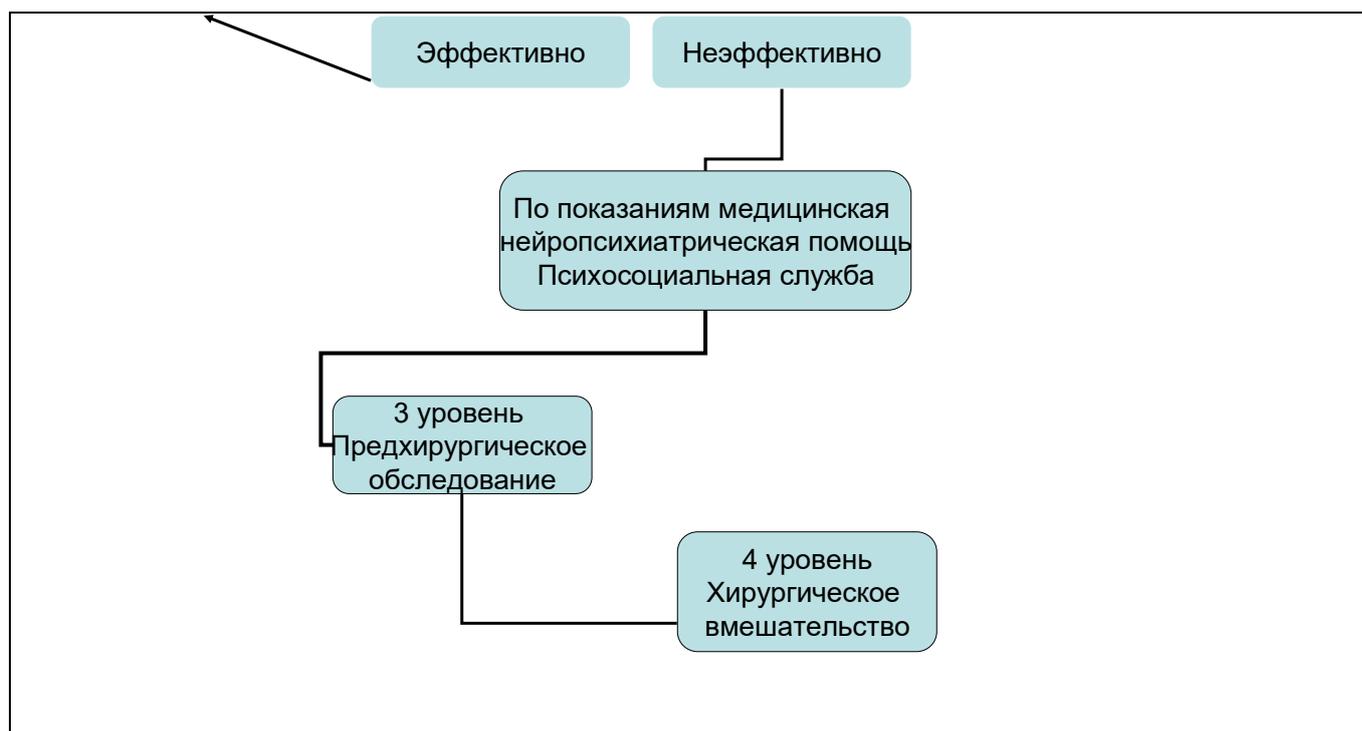
При неэффективности инициальной монотерапии, как традиционными («старыми»), так и «новыми» препаратами, можно дополнительно назначать еще один препарат. Дуотерапия назначается с учетом лекарственного взаимодействия препаратов, их синергизма в плане, как противоэпилептического влияния, так и развития побочных эффектов.

В случае неэффективности 2 курсов подобной дуотерапии (или политерапии у некоторых пациентов) согласно определению фармакорезистентности, пациент считается труднокурабельным, фармакопезистентным.

Ему необходимо дальнейшее дополнительное назначение комбинированной терапии с применением «новейших» препаратов на фоне имеющихся стандартных. При этом очень важно проведение всех видов нейродиагностического обследования, включая Видео-ЭЭГ-мониторинг, МРТ-исследование и другие еще более современные методики. При установлении неэффективности в данном случае можно говорить об истинной резистентности, которая, как считает Карлов В.А. (2010, 2017), встречается лишь у каждого третьего пациента [106,110].

Алгоритм оказания противоэпилептической помощи при  
фокальной эпилепсии у взрослых





В дальнейшем организация предполагает следующие уровни противоэпилептической помощи, которые включают детальное предхирургическое обследование в стационаре наряду (по показаниям) с медицинской нейропсихиатрической помощью и медико-социальной службой (3 уровень). Строго по показаниям, после консилиума всех вовлеченных специалистов, назначается хирургическое лечение (4 уровень).

### Список сокращений и условных обозначений

АК	–	антиконвульсант
АТХ	–	анатомо- терапевтическо-химическая классификация
АЭП	–	антиэпилептические препараты
БЭА	–	биоэлектрическая активность
ВБС	–	вторичная билатеральная синхронизация
ВГТКС	–	вторично-генерализованные тонико-клонические судороги
ВЗ.НАК	–	вольтажзависимый натриевый (ионный) канал
ВМА	–	Всемирная Медицинская Ассоциация
ВОЗ	–	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПК	–	вальпроевая кислота
ВЭЖХ	–	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГАМК	–	гамма-аминомасляная кислота
ГВ	–	гипервентиляция
ГГЭ	–	генетическая генерализованная эпилепсия
ГМ	–	головной мозг
ГМЦ	–	гомоцистеин тиолактон
ГТКП	–	генерализованные тонико-клонические приступы
ГЭБ	–	гемато-энцефалический барьер
ДХ	–	Депакин Хроносфера
ИК	–	ипсилатеральная кора
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИМП	–	исследуемый медицинский препарат (продукт)
ИРК	–	индивидуальная регистрационная карта
ИПЭ	–	идиопатическая парциальная эпилепсия
ИЭ	–	идиопатическая эпилепсия
КБЗ	–	кабамазепин
КЗ	–	клинически значимый

КНЗ	–	клинически не значимый
КОГ	–	когерентность
КТ	–	компьютерная томография
КЭ	–	криптогенная эпилепсия
ЛВ	–	лекарственные вещества
ЛД50		летальная доза 50
ЛЕВ	–	леветирацетам
ЛСМ	–	лакосамид
ЛТД	–	ламотриджин
мВ	–	милливольт
МЗ и СР РФ		Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
мкм		микрометр = 0,001 мм = 0,0001 см = 0,000001 м.
МНН	–	Международное непатентованное наименование
МПЭЛ	–	Международная Противозпилептическая Лига
МРС		магнитная резонансная спектроскопия
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МЭШ	–	максимальный электрошок
Н1-МРС	–	протонная магнитная резонансная спектроскопия
НЛР	–	нежелательные лекарственные реакции
нм	–	нанометр = $10^{-6}$ миллиметра
НЧ	–	наночастицы
НЭК		независимый этический комитет
НЯ	–	нежелательные явления
ОКС	–	окскарбамазепин
ОП	–	оксипиридин
ОФЭКТ	-	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПБЦА	–	полибутилцианакрилат
ПЗЗ	–	первичное звено здравоохранения

ПМСП	–	первичная медико – санитарная помощь
ПОБ	–	пространственная организация биопотенциалов
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов
ПС	–	пароксизмальные состояния
ПС-80	–	полисорбат -80
ПТЭ	–	посттравматическая эпилепсия
ПЭП	–	противоэпилептический препарат
ПЭТ	–	позитронно-эмиссионная томография
РАМН	–	Российская Академия медицинских наук
РАН	–	Российская Академия наук
РЛПТ	–	ранняя линия политерапии
РПТ	–	рациональная политерапия
РПЭЛ	–	Российская Противоэпилептическая Лига
РЭС	–	ретикулоэндотелиальная система
СМЖ	–	спинномозговая жидкость
СНЯ	–	серьезные нежелательные явления
СПКЯ	–	синдром поликистозных яичников
СРО	–	свободнорадикальное окисление
СФЭ	–	симптоматическая (структурная) фокальные эпилепсии
ТКФ	–	точный критерий Фишера
ТЛМ	–	терапевтический лекарственный мониторинг
ТПМ	–	топирамат
ФБ	–	фенобарбитад
ФГБУ НИИ	–	Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Научно-исследовательский институт»
ФГУП ГНЦА	–	Федеральное государственное унитарное предприятие Государственный научный центр по антибиотикам.
ФКД	–	фокальные кортикальные дисплазии
ФКП	–	фармакокинетический профиль
ФРЭ	–	фармакорезистентная эпилепсия

ФТ	–	фенитоин
ХНИЗ	–	хронические неинфекционные заболевания
ХПН	–	хроническая почечная недостаточность
ЦВЗ	–	цереброваскулярные заболевания
ЦКБ РАН	–	Центральная клиническая больница Российской академии наук
ЦНС	–	центральная нервная система
ЦХЛС ВНИХФИ	–	Центр по химии лекарственных средств Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института им. Серго Орджоникидзе
ЧМТ	–	черепно-мозговая травма
Э	–	эпилепсия
ЭД50	–	эффективная доза 50
ЭЛ	–	эффективность лечения
ЭП	–	эпилептический приступ
ЭпиА	–	эпилептическая активность
ЭПИ	–	эпилептическая (ий)
ЭпиС	–	эпилептическая система
ЭО	–	эпилептический очаг
ЭС	–	эпилептический статус
ЭЭГ	–	электроэнцефалография, электроэнцефалография
ЭКТ	–	электроконвульсивная терапия
AES	–	American Epilepsy Society
В-НСГ	–	Хорионический гонадотропин человека
CBZ	–	carbamazepine
C max	–	максимальная концентрация исследуемого препарата в плазме крови
CEA	–	Commission on European Affairs
CGI	–	Clinical Global Impression
CPMP	–	Committee for proprietary medicinal products.
CRMP	–	коллапсин реактивный медиатор протеина

DALY	–	disability-adjusted life year
DSM-IV-TR	–	руководство по диагностики и статистике психических расстройств 4 изд.
EMA	–	European Medicines Evaluation Agency
FDA	–	Food and drug administration
GABA	–	$\gamma$ -aminobutyric acid гамма –аминомасляная кислота
GAD	–	glutamine acid decarboxylase
GAT	–	$\gamma$ -aminobutyric acid transporter
GCP	–	good clinical practice
GMP	–	Good Manufacturing Process (качественный производственный процесс)
НСТ	–	DL-homocysteine thiolactone – гомоцистеина тиолактон
IBE	–	International Bureau for Epilepsy
ICH-GCP	–	Международная конференция по гармонизации–надлежащая клиническая практика
ICN	–	International Council for Harmonisation
ILAE	–	<u>International League Against Epilepsy</u>
IPSc	–	induced pluripotent stem cell
LAC	–	lacosamide
LAM	–	lamotridgine
LEV	–	levetiracetam
LD	–	lethal dose
MDR	–	multidrug resistance proteins
M(SD)	–	среднее (стандартное отклонение)
PGI	–	общая оценка изменений пациента
P-gp	–	P-гликопротеин
PLGA	–	poli lactate- glycol acids
PWE	–	People With Epilepsy
QOLIE	–	quality of life in epilepsy
RLAE	–	Russian League Against Epilepsy
SAP	–	план статистического анализа

SAS	–	система статистического анализа
SV2A	–	synaptic vesicle protein 2A
tDCS	–	transcranial direct-current stimulation
TOP	–	topiramate
VPA	–	valproic acid

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авакян Г.Н., Влияние карбамазепина на структурно-функциональные связи в развитии эпилептической системы /Неробкова Л.Н., Воронина Т. А., Маркина Н.В. Митрофанов А.А. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002.– Т.2.– С. 7-10.
2. Авакян Г. Н., Видео-ЭЭГ-мониторинг в современной диагностике и контроле лечения эпилепсии/ Анисимова А. В., Айвазян С. О., Генералов В. О. / пособие для врачей. – М.:, 2006.– 46 с.
3. Авакян Г.Н., Терапия эпилепсии пролонгированными формами вальпревой кислоты в условиях поликлинической сети/ Олейникова О.М.,Хромых Е.А., Бадалян О.Л., Лагутин Ю.В. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2009.– Т.1.– № 1.– Р.31-38.
4. Авакян Г.Н., Экспериментальная и клиническая эпилепсия /Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Вальдман Е.А., Воронина Т.А.. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010.–Т.2.– № 4.– С.341-54.
5. Авакян Г.Н. Основные вехи развития Международной и Российской противоэпилептической лиги // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010.–Т.2–№1.– Р.13-24.
6. Авакян Г.Н., Бурд С.Г., Вальдман Е.А., Бадалян О.Л., Воронина Т.А. / Глава 8: Экспериментальная и клиническая эпилептология. Эпилепсия.– С-Пб.:– 2010.– С. 215-243.
7. Авакян Г.Н. Современное состояние и перспективы развития эпилептологии // эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2012.– Т.4.– №4.– С.61-62.
8. Авакян Г.Н., Балабаньян В.Ю., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения пароксизмальных состояний. Патент на изобретение №2469722 от 20 декабря 2012г.
9. Авакян Г.Н. Хромых Е.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Клинико-экспериментальное исследование препаратов вальпроевой кислоты. «ARS medica». Р.Беларусь. №6, (56) июнь, 2012, с.5-13.

10. Авакян Г.Н. Эпидемиология эпилепсии и оптимизация медикаментозной терапии фокальных эпилепсий // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2014 год.– Спецвыпуск.–С. 1-3.
11. Авакян Г.Н. Вопросы современной эпилептологии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015.– Т.7.– №4. –Р.16-21.
12. Авакян Г. Н. Отечественная эпилептология: проблемы и возможные пути развития. Эпилептология в системе нейронаук / Сборник материалов. – СПб., 2015. – С.4-5.
13. Авакян Г.Н., Классификация эпилепсии Международной Противозэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года/ Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2017.– Т.9.–№1.– С.6-25. doi:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025
14. Авакян Г.Н., Бурд С.Г. Современный взгляд на применение пролонгированной формы карбамазепина при эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2017.– Т.9.–№1.– С.67-72. doi: 10.17749/2077-8333.2018.9.1.067-072
15. Авакян Г.Н., Ограничение использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. / Блинов Д.В., Авакян Г.Г. и др. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019.– Т. 11.– 2.– С. 124-142-45
16. Авакян Г.Н., Проблемы эпилептологии. Ключевые приоритеты, задачи, вызовы и способы их решения. / Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Власов П.Н., Ермоленко Н.А., Киссин М.Я., Лебедева А.В., Липатова Л.В., Китева-Тренчевская Г. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019.– 11 (4).–. 395-406. doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.395-406
17. Авакян Г.Г. Клинико-нейрофизиологическое изучение комбинаций новых форм антиконвульсантов и антиоксиданта у больных эпилепсией с вторичными генерализованными приступами: дисс.канд. мед.наук:14.01.11 /М.– 2011–156с.

18. Авакян Г.Г., Клинико-экспериментальное исследование вальпроевой кислоты/ Хромых Е.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Бурд С.Г., Авакян Г.Н. // ARSMEDICA.– 2013. – №7 (77). – С.5-12.
19. Авакян Г.Г., Новые возможности лечения эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых–Депакин Хроносфера (опыт применения в России)/ Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Авакян Г.Г // Эпилепсия и пароксизмальные состояния – 2013.–Т.3.–№5.–С.42-47.
20. Авакян Г.Г., Новые подходы в лечении эпилепсии/ Воронина Т.А., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Балабаньян В.Ю. Никонова А.А., Авакян Г.Н. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии.– 2017.–11(3).– С.15-22.
21. Авакян Г.Г., Исследование и разработка наноформы 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината для лечения эпилепсии./ Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н.//Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. Т. 10. № 4. С. 26-38.
22. Алиев А.Н. Характеристика противосудорожной активности в ряду производных 3-оксипиридина. Автореф. дисс. канд. мед. наук.– Баку, 1987. – 21с.
23. Алиханов А.А. МРТ в хирургической практике // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2012.–Т.4.–№4.–С.92-94.
24. Айвазян С.О. Принципы предхирургического обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2012.–Т.4.–№4.–С.94-95.
25. Аляутдин, Р.Н., Дешмух Р., Петров В.Е. Транспорт лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер // Вестник НИИ Молекулярной медицины. –2003. –3.- С.11-29.
26. Аляутдин, Р.Н., Тезиков Е.Б., Кройтер Й., Бегли Д., Харкевич Д.А. Поли (бутил) цианоакрилатные наночастицы, покрытые полисорбатом 80, обеспечивают доставку сорбированного на них тубокураина в мозг при его перфузии in situ // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – 2.– С.23-27.

27. Артемова И.Ю., Бадалян О.Л., Богомазова М.А., Лебедева А.В., Чуканова А.С., Хромых Е.А., Бурд С.Г., Бойко А.Н. и др. Опыт применения лакосамида при различных формах эпилепсии (результаты наблюдательного исследования в учреждениях амбулаторной сети городского здравоохранения г. Москвы) // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – Т.3 – №3. – С.15-19.
28. Бадалян О.Л., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А. и др. Влияние карбамазепина на структурно-функциональные связи в развитии эпилептической системы. Экспериментальная и клиническая фармакология 2002. – 65. – С.6-8.
29. Бадалян О.Л., Погосян А.С., Савенков А.А. и др. Опыт применения дженерика ламотриджина (ламитор) при лечении эпилепсии в амбулаторных условиях // Практический опыт применения препаратов вальпроевой кислоты и ламотриджина / Под ред. Г.Н. Авакяна. – М.: Пробел-2000, 2009. – С. 6-9. ISBN 978-5-98604-8
30. Балабаньян В. Ю., Солев И. Н., Елизарова О. С. и др. Нейропротекторный эффект человеческого рекомбинантного эритропоэтина, сорбированного на полимерных наночастицах, на модели интрацеребральной посттравматической гематомы (модель геморрагического инсульта) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74. – № 5. – С. 8-13.
31. Балабаньян В. Ю., Гельперина С. Э. Основные механизмы доставки лекарственных веществ в мозг с помощью полимерных наночастиц // Ж. фармакокинетика и фармакодинамика. – 2012. – №2. – С. 3-9.
32. Балабаньян В.Ю., Ульянов А.М., Елизарова О.С., Солев И.Н., Литвинова С.А., Гарибова Т.Л., Воронина Т.А. Направленный транспорт низкосиалированного рекомбинантного эритропоэтина человека с использованием полимерных наночастиц через гематоэнцефалический барьер // Российский химический журнал, 2012. – Т. LVI. – №3-4. – С. 67-75.
33. Балабаньян В.Ю., Разживина В.А., Максименко О.О., Кондрахин Е.А., Ковалев Г.И., Воронина Т.А. Изучение фармакодинамики наноразмерной формы феназепама на основе поли (бутил) цианоакрилатных наночастиц. // Фармакокинетика и фармакодинамика – 2012 – №2. – С. 17-25.

- 34.Басел А., Петров В. Е, Балабаньян В. Ю. и др. Транспорт прозерина в головной мозг при помощи полибутилцианоакрилатных наночастиц, покрытых полисорбатом 80 // Рос. мед. журн. –2006.– № 4.– С. 28-32.
- 35.Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Российское наблюдательное исследование краткосрочной эффективности и переносимости пролонгированного вальпроата натрия (Депакина Хроносфера) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.– 2009.– №3-4.–С. 25-31.
- 36.Белоусова Е.Д. Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости Депакина Хроно в качестве первой монотерапии парциальной эпилепсии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.– 2010.– Т.3.– С. 47-52.
- 37.Белоусова Е.Д., Авакян Г.Н. Эффективность и переносимость пролонгированного вальпроата (Депакин Хроносфера™) как препарата первой очереди выбора в лечении эпилепсии у взрослых // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2012.– Т.4.– №2.– С. 48-56.
- 38.Белоусова Е.Д. Эффективность и переносимость перампанела в качестве дополнительного препарата у подростков с резистентной парциальной эпилепсией: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Российской Федерации // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. –2014.– №.1.–С.27-33.
- 39.Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Штейнберг Л.Л. и др. Терапевтический мониторинг антиконвульсантов в реальной практике эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния .– 2013.–Т.5.–№3.–С.6-16.
- 40.Белоусов Д. Ю., Быстрицкая Л. Н., Афанасьева Е. В. Клинико-экономический анализ микрогранулированной формы вальпроевой кислоты при фокальной эпилепсии взрослых (реальная практика назначений) // Качественная клиническая практика.– 2016.– 1.– С.11-14
- 41.Бендат Дж, Пирсол А Прикладной анализ случайных данных –М.: Мир– 1989– 540 с. Браун Т., Холенс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ.– М.: «Бином», 2006.–288с.

- 42.Бурд С.Г, Опыт применения пролонгированного вальпроата в виде гранул у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии (по результатам проведенного наблюдения в учреждениях здравоохранения амбулаторной сети г. Москвы)/ Лебедева А.В. Артемова И.Ю., Бадалян О.Л., Богомазова М.А., Журавлева И.И., Исмаилов А.М., Хромых Е.А., Чуканова А.С., Бойко А.Н. и др. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2012.–Т.4.–№2.–С. 56-65.
- 43.Бурд С.Г. Применение пролонгированного вальпроата в виде гранул у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012.–Т.4.– №4.–С.65.
- 44.Бурд С.Г., Перампанел в лечении резистентной эпилепсии в повседневной клинической практике у подростков / Миронов М.Б., Гунченко М.М., Сажина М.Н. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2016.–Т.8.–№4.–С. 84-91. doi: 1017749/2077-8333.2016.8.4. 084-091
- 45.Бурд С.Г.Клинико-нейрофизиологические и нейровизуализационные характеристики взрослых пациентов с фокальной эпилепсией с нарушениями сердечного ритма и проводимости в иктальном периоде Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2018.–Т.10.–№1.–С. 14-24. doi: 1017749/2077-8333.2018.10.1. 014-024
- 46.Вальдман А.В., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. и др. Влияние производных 3-оксипиридина на центральную нервную систему // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1985.– Т.ХСІХ.– № 1. – С. 60–2.
- 47.Вейн А.М. Патогенез церебральных пароксизмальных состояний. Материалы Пленума Всесоюзного общества неврологов и научного совета по неврологии (9-21 июня 1991).– Киев, 1991.– С.12.
- 48.Верстакова О.Л. Методологические принципы токсикологической экспертизы в системе государственной регистрации лекарственных средств. Автореферат дисс. докт мед. наук. 14.03.06, Купавна, 2010 год.
- 49.Вейн А.М., Мосолова С.Н. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – М.:, Медицинское информационное агентство, 1994.–336 с.

50. Власов П.Н., Орехова Н.В. Эффективность терапии эпилепсии у взрослых до и после коррекции эпилептологом // Эпилепсии и пароксизмальные состояния. – 2010.–Т.2–№3.–С.6-11
51. Власов П.Н. Новые возможности фармакотерапии пациента с рефрактерной эпилепсией // Эпилепсии и пароксизмальные состояния. – 2016.–Т.8.–№4.–С.48-57. doi: 1017749/2077-8333.2016.8.4. 049-057
52. Власов П.Н. Фокальные эпилепсии: выбор противоэпилептических препаратов у взрослых в поликлинических условиях // Неврология, нейрохирургия. Психосоматика.– 2016.– Спецвыпуск 1.–С.4-10.
53. Власов П.Н. Эпилепсия взрослых: гендерные коморбидные расстройства, применения вальпроатов // Эпилепсии и пароксизмальные состояния. – 2016.–Т.8.–№1.–С.43-49. doi: 1017749/2077-8333.2016.8.1. 043-049
54. Власов П.Н. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2018.-N 4.-С.129-138.
55. Воронина Т.А., Вихляев Ю.И., Неробкова Л.Н., Гарибова Т.Л., Тожанова Н.М., Косой М.Ю. Характеристика фармакологических свойств феназепама. Феназепам. – Киев, Наукова Думка, 1982.– С. 87-150.
56. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Алиев А.Н. и др. Зависимость между химическим строением и противосудорожной активностью производных 3-оксипиридина // Фармакология и токсикология. – 1987. – № 1.– С. 27–30.
57. Воронина Т.А. Фармакология современных противосудорожных средств / Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. Глава 1 – М.: Медицинское информационное агентство, 1994.– С. 20-35 .
58. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биология. Наркология .– 2001. – №1.– С. 2–12.
59. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Стойко М.И., Авакян Г.Н., Анализ влияния фенитоина на распространение судорог и эпилептический статус, вызванный

нейротоксином гомоцистеином тиалактоном у крыс с кобальтовой эпилепсией.  
// Экспериментальная и клиническая фармакология, – 2003.–66– №1– С.5-8.

60. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ/Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – 2005.
61. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия // Фарматека.– 2009.–Т.180.– №6, с.1-4.
62. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические рекомендации по изучению по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств./ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Глава 14. – М.: Издание ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России, Гриф и К.– 2012.– Р. 235-250.
63. Воронина Т.А. Современные направления поиска противоэпилептических препаратов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния .–2012.–Т.4.– №4.– С.86-89.
64. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н., Хромых Е.А., Гайдуков И.О., Авакян Г.Г. Поиск противоэпилептических препаратов на основе представлений о механизмах формирования эпилептической системы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2013. – № 4. – С. 29-31.
65. Воронина Т.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н. Механизмы эпилептогенеза и разработка новых средств патогенетической терапии: Материалы V Международного Форума эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» / 2-3 октября 2014, Ялта, Республика Крым, РФ.
66. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Г. Бахуташвили А.В. и др. Электрофизиологические механизмы реализации проявления противоэпилептического действия бепродона эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2015.–Т.7.–№1.– С.1-13.

67. Воронина Т.А. Роль оксидативного стресса и антиоксидантов при дезадаптации различного генеза // Фармация и фармакология. Приложение 1.– 2015. – С.8-17.
68. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. // Pharmacology and Drug Therapy.– 2016.–V.14.–№. 1– P.63-70 . doi: 10.17816/RCF14163-70
69. Воронкова К.В., Петрухин А. С., Пылаева О. А., Холин А. С. Рациональная антиэпилептическая фармакология. Руководство для врачей.– М.: 2008.–192 с.
70. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С., Мазальская О.В., Голосная Г.С., Проваторова М.А., Королева Н.Ю., Ахмедов Т.М., Ананьева Т.В., Петрухин А.С. Современные принципы терапии эпилепсии // Журн неврол психиатр. — 2010. — №6. — С. 24–36.
71. Воронкова К.В., Голосная Г.С., Лемешко И.Д., Петрухин А.С. Преимущества антиэпилептических препаратов с широким спектром терапевтического действия в выборе стратегии лечения эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2017.–Т.9.–№1.– С.79-84. doi: 1017749/2077-8333.2017.9.1/079-095
72. Всемирная Медицинская ассоциация (ВМА). Хельсинкская Декларация. Принята 18-ой Генеральной Ассамблеей WMA, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964. Последняя поправка: 59-ая Генеральная Ассамблея WMA, Сеул, Корея, октябрь 2008.
73. Всемирная Организация Здравоохранения. Информационный бюллетень.– 2017.– 4с. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru>
74. Генералов В.О. ВЭЭГ-мониторинг в диагностике парциальных эпилептических приступов.- Ж.- Функциональная диагностика. 2006.- №2.- с.63-67.
75. Генералов В.О. Авакяг Г.Н. Мудьтифокальная эпилепсия // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2012.– Т4.–№ 2.–С.13-19. doi:10.17749/2077-8333.2012.4.2.012-010

76. Гехт А.Б., Куркина И.В., Локшина О.Б. и др. Эпидемиология эпилепсии в Москве // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова.–1999.–Т.99.–№10. – С.4-8.
77. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Ю., Чурилин Ю.Ю. и др. Эпидемиология эпилепсии в России // Журн. неврол. и психиатрии. – 2006. – №1. – С. 3-7.
78. Гехт А.Б., Гуляева Н.В., Крылов В.В., Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Павлов Н.А., Ковалева И.Ю., Яковлев А.А., Гусев Е.И. Эпилепсия у больных инсультом и черепно-мозговой травмой / Современная эпилептология.– М., 2011.– Р.243-252.
79. Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Карлов В.А., Новоселова Г.Б. Патологические знаки эпилептической и неэпилептической природы, выявляемые при бодрствовании и во сне во время амбулаторного и палатного мониторинга ЭЭГ: проблемы интерпретации // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2017. –Т9.–№2.–С.21-30. doi:10.17749/2077-8333.2017.9.2.030-040
80. Годухин О.В., Калемениев С.В., Левин С.Г. Гипервозбудимость нейронов поля СА1, вызванная кратковременными эпизодами гипоксии в срезах гиппокампа крыс разного возраста // Российский физиологический журнал.– 2004.–N 1.– С.121-126.
81. Гончаров Н.Г. Отчет об исследовании. Плацебо не контролируемое, не сравнительное одноцентровое исследование безопасности и переносимости и фармакокинетическое исследование VLB-01. 2007. <https://www.yandex.ru/search/?lr=213&text=Гончаров НГ. Отчет об исследовании>.
82. Граник В.Г., Сорокина И.К., Романова О.Б. SU 1746666, Патент на изобретение №2223266 А1, - Способ получения противосудорожного средства "бепродон– . 10.06.1999. [bd.patent.su/2223000...pat/servlet/servlet99d.html](http://bd.patent.su/2223000...pat/servlet/servlet99d.html)
83. Громов С.Ф., Липатова Л.В., Незнанов Н.Г. Эпилепсия. Реабилитация больных, лечение.– СПб.: НИЦ ВМА, 2008.–392с.
84. Громов С.А. Пароксизмальный мозг: Контролируемая эпилепсия и проблемы выздоровления: Материалы Конгресса с международным участием

- «Пароксизмальный мозг. Мультидисциплинарный подход к проблеме» / СПб.: Изд-во СПб научно-исследовательского психоневрологического ин-та им. В.М. Бехтерева, 2008.– С.108.
85. Громов С. А. Пароксизмальный мозг: периоды эпилептизации, контроля припадков и компенсации болезненного процесса // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2012.–Т.4. –№1.– С.18-22.
86. Громов С.А., Сивакова Н.А. Современные аспекты разрешения эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2019. – Т.11. – №1. – С.21-26. doi:10.17749/2077-8333.2019.11.1.21-26
87. Гроппа С.А., Киоса В.А., Хангану А.Т.. Особенности клинического полиморфизма острых эпилептических приступов. Клинико-телеметрическое видео-ЭЭГ исследование // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2010.– Т.2.–№2.–С.6-9.
88. Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Гузева О.В., Гузева В.В., Волков И.В. Эпилепсия у детей. В кн.: «Федеральное руководство по детской неврологии». Под ред. Гузевой В.И. М: МК. 2016;270-306.
89. Гусев Е.И., Гречко В.Е., Бурд Г.С. Нервные болезни. – 1988. - 639 с.
90. Гусев Е.В. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов / под ред. Е.И.Гусев, Ю.Б. Белоусов, А.Б. Гехт. – Сбп.: Речь. –1999.–207с.
91. Гусев Е.И., Авакян Г.Н., Никифоров А.С. Эпилепсия и ее лечение: руководство.– М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2014.–158с. ISBN 978-5-9704-3127-6
92. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Hauser W.A., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации. Современная эпилептология. / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт – М.: -ООО «Буки-Веди», 2015. – С.77-85. ISBN 978-5-4465-06939-2
93. Дарбинян В.Ж. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. Клиника, диагностика, лечение.– Тверь, Медпресс, 2016. – 264с. ISBN. 978-5-00030-399-3

- 94.Дмитиренко Д.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии с поздним дебютом в Красноярске (по данным госпитального регистра). Автореф. дисс. канд. мед. наук. К., 2007.–23с.
- 95.Достижения нейронаук и новые направления в диагностике и лечение болезней мозга. /Под ред. Е.И. Гусева, А.Б.Гехт – М.. ООО «Буки-Веди.—2018.– 471с.
- 96.Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС.– М., 1995. – 271 с.
- 97.Елизарова О.С., Литвинова С.А., Балабаньян В.Ю., Барсков И.В., Новикова С.В., Стельмашук Е.В., Гарибова Т.Л., Воронина Т.А. Нейропротекторный эффект низкосиалированного рекомбинантного эритропоэтина, включенного в наночастицы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой // Экспериментальная и клиническая фармакология.– 2012. – Т.75 (8). – С.7-10.
- 98.Еременко А.В. Роль мембранотропных свойств производных 3-оксипиридина в фармакологическом эффекте. Автореф. дисс. канд. биол. наук. – М., 1988.– 22 с
- 99.Заключение ЕМЕА/СРМР об использовании плацебо в клинических испытаниях в соответствии с пересмотренной Хельсинской Декларацией. 28 июня 2001. ЕМЕА/17424/01.
100. Зенков Л.Р. Место вальпроатов (Депакин) в фармакотерапии эпилепсии XXI века // Русский медицинский журнал.– 2009.–11.–С.726-732.
101. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства.– М.: Медпрессинформ, 2016. – 253с . ISBN 978 5 00030 338 2
102. Инструкция по медицинскому применению препарата Вимпат: таблетки-ЛСР009187/09-150615, раствор для инфузий ЛСР009147/09-180615. <http://grils.rosminzdrav.grils.aspx>. Дата последнего доступа август 2018г.
103. Инструкция по медицинскому применению препарата Кеппра: таблетки-П №014627/01-260614, раствор для приема внутрь – ЛСР-003170/09-210515, концентрат для приготовления раствора для инфузии-ЛП-000325 -220716 <http://grils.rosminzdrav.grils.aspx> Дата последнего доступа август 2018г.

104. Карлов В.А. Дефиниции и рубрики пароксизмального состояния в неврологии: Материалы Пленума Всесоюзного общества неврологов и научного совета по неврологии (9-21 июня 1991).– Киев, 1991.–С.50.
105. Карлов В. А. Развивающийся, инволюционирующий мозг, цереброваскулярные заболевания и эпилепсия // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова.– 2009.– 3.–С 4-7.
106. Карлов В.А. Пароксизмальный мозг // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– 2010.- Т.111 (3).–С.4-9.
107. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин.– М.: Медицина, 2019.– 720с. ISBN 5-225-03459-4, 978-5-225-03459-7
108. Карлов В.А., Рокотянская Е.М., Коваленко Г.А. К вопросу о рецидивах у взрослых больных с эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2011.–Т.3.–№2.- С. 22-27.
109. Карлов В.А. Что есть эпилепсия //Эпилепсия и пароксизмальные состояния –2012.–Т.4.– №4.– С.58-60
110. Карлов В.А. Учение об эпилептической системе. Заслуга отечественной научной школы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2017.– Т.9.– №3.– Р.76-85. doi: 1017749/2077-8333.2017.9.4.076-085
111. Кашапов Ф.Ф. Модели эпилептиформной активности in vivo. Электронный научный журнал –A priori. Серия: Естественные и технические науки”. №1, 2018, 27с.
112. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология.– М.:, 2009.–252с.
113. Китаева В.К., Котов А.С. Эффективность лечения пациентов с длительным течением медиальной височной эпилепсии. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2018.– Т.10.– №3.– Р.31-38. doi: 1017749/2077-8333.2018.10.3.031-035
114. Котов А.С. Особенности обновленной классификации эпилептического приступа и эпилепсии // РМЖ.– 2020 .–№ 8.– С.5-7.

115. Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л., Воронина Т.А. и др. Влияние мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении// Ж.неврологии и психиатрии им. СС. Кормакова.– 2020.–1.– С.32-42.
116. Крикова К.В., Бурд С.Г. Возможные патогенетические механизмы неэффективности терапии эпилепсии карбамазепином // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2011.–Т.–№1.– С.24-30.
117. Котов А.С. Ремиссии и реидивы у пациентов с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2020 — 120(3).–С.23-28.  
<http://doi.org/10//17116/inervu2020120003123>
118. Котов А.С. Ведение пациентов с единичными и редкими эпилептическими приступами. Русский журнал детской неврологии. 2020;15(2):12-16.
119. Крылов В.В, Трифионов И.С., Гехт А.Б. и др. Хирургическое лечение пациентов с МР-подозрительной височной фокальной эпилепсией. В кн.: Достижения нейронаук и новые направления в диагностике и лечение болезней мозга. /Под ред. Е.И. Гусева, А.Б.Гехт – М. ООО «Буки-Веди.—2018.– 471с.
120. Лебедева А.В., Ковалева И.Ю., Хомутов В.Е., Каймановский И.Л., Мутаева Р.Ш. Основные факторы, определяющие выбор противосудорожных препаратов в режиме политерапии у взрослых пациентов, и особенности лечения фокальной эпилепсии некоторыми новыми препаратами // Журнал неврологии и психиатрии.–2011.–Т.111.–№10.–35-43.
121. Лебедева А.В., Каймовский И.Л., Павлов Н.А., Гудкова А.А. Организация медицинской помощи больным эпилепсией в г. Москве и возможности терапии / Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты. Под ред. Е.И.Гусева, А.Б. Гехт, – М.:, 2016. – С.481-489.
122. Лебедева А.В., Бурд С.Г., Беляев О.В., Власов П.Н., Дорофеева Ы.Ю., Исмаилов А.М., Мухин К.Ю., Кисин М.Я., Пылаева О.А., Фрейдкова Н.У. Российский опыт применения Лакосамида при лечении пациентов с неконтролируемой фокальной эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии.-2016.–9.–Вып2.–С.74-81. <http://doi.org/10/17116/jnevro20161169274081>

123. Левин С.Г. Гипервозбудимость нейронов, индуцируемая эпизодами гипоксии в поле СА1 срезов гиппокампа крыс разного возраста. Дисс. канд. биол. наук: 03.00.13.– Пущино, 2004 – 105с. РГБ ОД, 61:04-3/1450.
124. Левченкова Щ.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.– 2012.–Т.10.–№3.–С.3-12.
125. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии. Вестник РАМН.–2000.– 9.–С.3-12.
126. Литвинова С.А.<sup>1</sup>, Авакян Г.Г.<sup>2</sup>, Воронина Т.А.<sup>1</sup>, Гайдуков И.О.<sup>1</sup>, Неробкова Л.Н.<sup>1</sup>, Кутепова И. С.<sup>1</sup>, Авакян Г.Н.<sup>2</sup> Сравнительные характеристики эффектов и электрофизиологических механизмов действия вальпроевой кислоты и леветирацетама на экспериментальной модели очаговой эпилепсии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2018; 12 (3): doi 10,25692/acen.2018, 3.
127. Литвинова С.А., Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Гладышева Н.А. Влияние лакосамида на эпилептиформную активность и динамику структурно-функциональных связей эпилептической системы крыс с хронической фокальной эпилепсией. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2019.– Т. 11. –№ 1. –С. 37-45. doi: 10/17749/2077-83332019.11/1.37-45
128. Малышев С.М., Алексеева Т.М., Хачатрян В.А., Галагудзе М.М. Патогенез фармакорезистентной эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2019.– Т. 11. –№ 1. –С. 79-88. doi: 10/17749/2077-83332019.11/1.79-88
129. Маслова Н.Н., Юрьева Н.В. Эпидемиология симптоматической эпилепсии в Смоленском регионе. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2014.– Т. 6. –№ 14. –С. 72-76.
130. Мухин К.Ю. Особенности диагностики и основные подходы в лечении эпилепсии у детей. Материалы национальной конференции «Современные методы лечения эпилепсии» // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2011.–Т.3.–№1.–С.6-9.

131. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей, 3-е издание.– М.:, 2014.–375с.
132. НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ. НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP). ГОСТ Р 52379-2005.– URL: <http://www.medtran.ru/rus/trials/gost/52379-2005.htm>
133. Неврология: Национальное руководство /под. ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.А. Скворцовой / -2-е изд-е. – М.: «ГЭОТАР - Медиа».– 2018.– Т.1.– 880с. ISBN 987-59704-4143-5
134. Неробкова Л.Н., Филатова Ю.Б., Авакян Г.Г., Хромых Е.А., Гайдуков И.О., Воронина Т.А., Авакян Г.Н. Изучение электрофизиологического механизма регресса патологической системы у больных эпилепсией с использованием спектрально-когерентного анализа и метода дипольных источников // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2013. – Т. 5.– № 1. – С. 23-32.
135. Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Авакян Г.Г., Хромых Е.А., Ковалев И.Г., Гайдуков И.О. Многопараметрический анализ ЭЭГ у 6 пациентов с правосторонней локализацией эпилептического очага // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – № 1. – С. 25-34. doi: 10.17749/2077-8333.2015.7.1.025-034
136. Неробкова Л.Н., Авакян Г.Г., Воронина Т.А., Авакян Г.Н. Клиническая электроэнцефалография. Фармакоэнцефалография. М. Геотар-Медиа.-2018-280с
137. Новые лекарственные препараты в терапии взрослых пациентов с рефрактерной эпилепсией. ЕМЕА/СРМР. – London, 16 November 2000 (СРМР/EWP/566/98 rev 1).
138. Новиков А.Е. Эпилепсия: факты, личности, приоритеты. 2018.-Иваново.– «ИПК-Престоп».–227с. ISBN 978-5 89085-152-9.
139. 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>

140. Общеввропейские стандарты помощи при эпилепсии. Сообщение комиссии Международной Лиги по борьбе с эпилепсией. – 1997.–10с.  
[http://www.nevromed.ru/stati/soobthenie\\_komissii\\_mejdunarodn](http://www.nevromed.ru/stati/soobthenie_komissii_mejdunarodn)
141. Одинак М.М., Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии. Материалы Юбилейного конгресса/ Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е., Прокудин М.Ю. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2010.–Т.2.–№3.–С.45-50.
142. Одинак М.М., Свистунов Д.В., Мартынов Б.В и др. Клиническая семиология приступов при височной эпилепсии. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – № 4. – С. 34-40. doi: 10.17749/2077-8333.2018.4.1.034-040
143. Окуджава В.М., Чанкветадзе Б.Г. Фармакологические особенности противосудорожного препарата бензонала и переоценка его терапевтической эффективности (обзор) // Журн. невропатол. и психиатр. – 1989. – № 11. – С. 136–145.
144. Перепелов В.А., Меркулова М.С., Перепелова Е.М. Возможности выявления эпилептогенных нарушений при проведении высокопольной МР\_томографии// Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2017ю-Т.9.–1–С62-68.  
doi.10/17749/2077-8333.2017.1.062-068
145. Петрухин А.С. От типа приступа к эпилептическому синдрому: Материалы национальной конференции «Современные методы лечения эпилепсии» // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2011.–Т.3.–№1.–С.6-9.
146. Пожилова Е.В., Новиков Е.В., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии.– 2013.– Т.12.–№ 3.–Р.56-66.
147. Приказ Министерства здравоохранения О разрешении медицинского применения №432, от 31 декабря 1996 года. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/9038525> (Дата обращения 28.04.2017).

148. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. – М.: Фармакокинетика и фармакодинамика, 2005.–14с.
149. Пылаева О.А., Мухин К.Ю, Миронов М.Б. Эффективность и переносимость препарата лакосамид (Вимпат) в лечении эпилепсии у взрослых (обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. –2014. –Т.9. –№4. – С.59-68. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2014-9-4-59-68>
150. Разживина В.А. Изучение эффектов феназепама на поли(бутил)цианоакрилатных наночастицах . Дисс канд. биол. наук 2009.–194 с.
151. Распоряжение Правительства Российской Федерации 23 октября 2017 года № 2323 «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год»..– URL:<https://gmpnews.ru/2017/10/opublikovan-perechen-zhznvlp-na-2018-god/> (Дата обращения 28.04.2017).
152. Резолюция Консультативного совета по эпилепсии, состоявшегося 12 февраля 2010года в г. Москве. Потенциал нового противэпилептического лекарственного прпарата вимпат (лакосамид) при терапии эпилепсии в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии.–2010.–Т.110.–№5.–С.122-124.
153. Резолюция заседания рабочей группы Российской Противэпилептической Лиги // Эпилепсия и пароксизмальные состояния // Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2016—Т.8.–№4.–С.1-3.
154. Резолюция национального научного совета экспертов (2017) «Определение возможностей повышения уровня ремиссии у пациентов с парциальной эпилепсией» // Эпилепсия и пароксизмальные состояния –2017.-Т.9.–№3.–С.74-75.
155. Резолюция Круглого стола с участием экспертов в области лечения эпилепсии и руководителей министерства и комитетов здравоохранения // Эпилепсия и пароксизмальные состояния .– 2017.–Т.9.–№3.–С.103-104.

156. Резолюция заседания экспертов РПЭЛ по вопросам терапии женщин с эпилепсией Ламотриджин.// Эпилепсия и пароксизмальные состояния .– 2019.–Т.11.–№2.–С.195-199. doi.:10.17749/2077-8333.2019.11.2.195-196
157. Рекомендации экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов для лечения эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2011.–Т.10.–№1.–С.21-23
158. Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В., Белова Ю.А., Лаврентьева Н.С. Леветирацетам (кепра) в лечении различных эпилептических синдромов у взрослых // Журнал неврологии и психиатрии.– 2009.–Т.109.–№10.–С.25-30.
159. Рудакова И.Г. Рациональный подход к комбинированной терапии фокальной эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2014.–№ 4.–Р.62-65.
160. Рудакова И. Г., Белова Ю. А. Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015.– 7 (3).–С. 10-14. doi:org/10/14412/2074/2711-2015-3-4-10
161. Рудакова И.Г., Власов П.Н., Липатова Л.И.,Воронкова К.В. Лакосамид (вимпат). Перспективы клинического применения// Журнал неврологии и психиатрии.– 2017.–9.–С147-152.http:doi.org/10/17116/jnevro 201711791147-152
162. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. — М.: Гриф и К, 2013. — 328 с.
163. Рыжова М.В. Применение антиоксиданта группы 3-оксипиридина в комбинированной патогенетической терапии у больных парциальной эпилепсией. Дисс. канд. мед. наук.– М.:2004.- 182с.
164. Савинова Т.Б, Голованова И.В. Оценка общетоксических и эмбриотоксических свойств нового противосудорожного соединения ОФ-6435 // Химико-фармацевтический журнал.–1999.– Т. 33.– №.10.– С.3-б.

165. Садыков Т.Р. Особенности клинической картины и энцефалографических проявлений фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме у подростков и молодых взрослых. Автореф канд. Дисс.-2013.- 42с.
166. Сивакова Н.А., Корсакова Е.А., Липатова Л.В. Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2018.– Т.10.– №1.– Р.6-13. doi: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.006-013
167. Сариев А.К. Фармакокинетика производных 3-оксипиридина в эксперименте. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1987.– 23 с.
168. Соломатин Ю.В., Варашкевич О.Ю. Клиническое исследование эффективности и переносимости вальпроата натрия (вальпарин ХР) у пациентов с эпилепсией / Практический опыт применения препаратов вальпроевой кислоты и ламотриджина. Под ред. Г.Н. Авакяна.– М.: Пробел-2000, 2009.–С 2-5. ISBN978-5-98604-8
169. Степанова Т.С., Грачев К.В., Шустин В.А. . Стереоэлектроэнцефалография и субкортикальная стимуляция при хирургическом лечении эпилепсии. Хирургическое лечение эпилепсии: Материалы международного симпозиума. – Тбилиси, 1985. – Р.139-141.
170. Стойко М.И. Изучение возможности применения вальпроата натрия, антиоксиданта мексидола и их комбинации для лечения и профилактики вторично-генерализованных припадков при эпилепсии (клинико-экспериментальное исследование): Дисс. канд. мед. наук: М.:2002.- 239с.
171. Федин А.И., Алиханов А.А., Генералов В.О. Мезиальный височный склероз. Современное состояние проблемы.- Ж.- Альманах клинической медицины. 2006.- Том XIII.- с.159-169.
172. Федин А.И., Старых Е.В., Баранова О.А., Чеканов А.В., Торшин Д.В. Влияние эпилепсии в молодом возрасте на состояние сосудистого эндотелия.// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. –2018.–10(3).–С:14-18. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.3.014-018>

173. 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.А. Изменение содержания тормозных и возбуждающих аминокислот и эпилептической активности в структурах мозга самок крыс с кобальтовой эпилепсией в зависимости от фазы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния .– 2012. – Т. 4.–№1. – С.29-34.
174. Фирсов К.В., Котов А.С. Наблюдательное исследование информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга в условиях реальной клинической практики// Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2019.– Т. 11. –№ 1. –С. 153-163. doi: 10/17749/2077-83332019.11/1.153-163
175. Хельсинская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования Принята 18-ой Генеральной ассамблеей ВМА.– Хельсинки, Финляндия, июнь 1964, исправленная версия, Токио.– 2004. <http://www.wma.net>
176. Холин А.А., Воронкова К.В., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность внутривенного применения вальпроатов // Журнал неврологии и психиатрии.– 2010.–Т.110.–№3.– С.1-5.
177. Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим статусом медленноволнового сна (ESES) // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.– 2016.–Т. 8 .–№1.–С.62-65.
178. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Федонюк И.Д., Ильина Е.С. Эффективность и безопасность применения левотирацетама у детей с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (electrical status epilepticus during slow-wave sleep - ESES) // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017.– Т9.–№2.– С.21-30. doi:10.17749/2077-8333.2017.9.2.021-028
179. Чехонин, В.П., Дмитриева Т.Б, Жирков Ю.А. и др. Наносистемы и направленный транспорт лекарственных препаратов в мозг // Вестник Российский АМН. – 2009. – 2.– С. 32-38.

180. Шершевер А.С., Соколова Е.В., Сулимов А.В. Срыв ремиссии у больных эпилепсией при смене оригинальных антиэпилептических препаратов на дженерик // Журн. Клиническая эпилептология –2007.–1.–С.10-12.
181. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитриенко Д.В. и др. Частота встречаемости фармакорезистентной эпилепсии в Красноярском крае. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2010.–Т.2.–№4.–С.32-36.
182. Эммануэль Н.М. Биология старения. – Л.: Наука, 1982.– С.569-785.
183. ЭПИЛЕПСИЯ / Важнейшая задача общественного здравоохранения Всемирная организация здравоохранения, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325444/WHO-MSD-MER-19.2-rus.pdf>
184. Якунина А.В., Повереннова И.Е. Роль терапевтического лекарственного мониторинга при использовании противоэпилептических препаратов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния.–2016.–Т.8.–№3.–С.66-73. doi:10/17749/207708333.2016.8.3.066-073
185. AAN Guideline Summary for clinicians: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: treatment of new onset epilepsy/ [www.aan.com/professionals/practice/index.cfm](http://www.aan.com/professionals/practice/index.cfm).
186. About ILAE - International League Against Epilepsy. Электронный ресурс: [http://www.ilae.org/Visitors/About\\_ILAE/Index.cfm](http://www.ilae.org/Visitors/About_ILAE/Index.cfm) Доступ на 10.03.2017.
187. Acharya M.M Hattiangady B., and Shetty A.K. Progress in Neuroprotective Strategies for Preventing Epilepsy. Prog. Neurobiol.–2008,–84,–363–404. doi: [10.1016/j.pneurobio.2007.10.010](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.10.010)
188. Aldaz A., Ferriols R., Aumente D. et al. Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs // Farm Hosp. –2011. – 35.–P.326-39.
189. Alyautdin R., GothierD., Petrov V. et al. Analgesic activity of the hexapeptide dalargin adsorbed on the surface of polysorbate 80-coated poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles // Eur. J. Pharm. Biopharm.– 1995.– Vol. 41.– P. 44-48.
190. Alyautdin R. N, Petrov V.E, LangerK, BertholdA., Kharkevich D. A., Kreuter J. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles // Pharm. Res.– 1997.– № 14.– P. 325-328.

191. Alexis F., Pridgen E., Molnar L.K., Farokhzad O.C. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles // Mol Pharm. – 2008.– V.5(4).– P. 505-15. doi:10.1021/mp800051m.
192. Ambruosi A., Gelperina S, Khalansky A., et al. Influence of surfactants, polymer and doxorubicin loading on the anti-tumour effect of poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles in a rat glioma model // J. Microencapsul. –2006. –V.23.– P. 582-592.
193. André V., Henry D., Nehlig A. Dynamic Variations of Local Cerebral Blood Flow in Maximal Electroshock Seizures in the Rat // Epilepsia. 2002.
194. Animal Models of Epilepsy. Methods and Innovations / Baraban, Scott C. (Ed.) – United Kingdom, Human Press, 2009 – 272s. ISBN 978-1-60327-263-6
195. Araujo L., Loebenberg R., Kreuter J. Influence of the surfactant concentration on the body distribution of nanoparticles // J. Drug Targeting. –1999. –V.6. – P. 373-385.
196. Atlas Epilepsy Care in the world.– WHO, 2005–87c. ISBN 92 4 156303  
[http://www.who.int/mental\\_health/neurology/Epilepsy\\_atlas\\_r1.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/Epilepsy_atlas_r1.pdf)
197. Avanzini G., Manganotti P., Meletti S., Moshé S.L, Panzica F, Wolf P., Capovilla G. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis // Epilepsia. – 2012.–V.53 (5)– P.771-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03462.x
198. Badawy R.A., Harvey A.S, Macdonell R.A. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. // J Clin Neurosci. – 2009 Mar. – 16(3).– P.355-65. doi: 10.1016/j.jocn.2008.08.026
199. Badawy R.A, Harvey A.S, Macdonell R.A. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - part 2. // J Clin Neurosci. – 2009. – 16(4).– P..485-500. doi: 10.3389/fneur.2017.00446
200. Bankstahl M., Bankstahl J.P, Löscher W. Pilocarpine-induced epilepsy in mice alters seizure thresholds and the efficacy of antiepileptic drugs in the 6-Hertz psychomotor seizure model // Epilepsy Res. – 2013.–V.107(3). – P. 205-16. doi:10.1016/j.eplepsyres. 2013.09.014

201. Bastlund J., Berry D., Watson W. Pharmacological and histological characterisation of nicotine-kindled seizures in mice // *Neuropharmacology*.– 2005.– V.48.– P.975-983.
202. Begley D. J. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities // *Pharmacol. Ther.*– 2004. –V.104.– P. 29-45.
203. Behr C., Levesque M., Ragsdale D. Avoli M. Lacosamide modulates interictal spiking and high-frequency oscillation in a model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* –2015–V.115.–P8-16
204. Benbadis S. R. The management of idiopathic generalized epilepsies // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2005.–V.112.– P.63-67.
205. Benbadis S.R. "Just like EKGs!" Should EEGs undergo a confirmatory interpretation by a clinical neurophysiologist? // *Neurology*. – 2013 Jan 1.– 80(Suppl 1).– P.47-51. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182797539
206. Benbadis S.R, Thomas P. When EEG is bad for you. // *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. – 2017. – 128(4) – P.656-657. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214107>
207. Benicsky S., Aurlein H., Brogger J.C. et al. Standardized computer-based organized reporting EEG SCORE // *Epilepsia*. – 2013.–54.–P.1112-1124. . <https://doi.org/10.1111/epi.12135>
208. Ben-Menachem E., Biton B., Jatuzis D., et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures // *Epilepsia*.– 2007.– V.48.– P.1308-1317.
209. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. // *Epilepsia*.–2010. – V.51. – P.676–685. doi:org10/10.1111/j.15281167.2010.02 522x
210. Berg A.T., Millichap J.J. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy // *Continuum (Minneap Minn)*.– 2013.– V. 19.– P.571–597.

211. Bergen M., Ferriero D.M., Vreman H.J. Hydroxia-ischemia but not hypoxia alone, induces the expression of heneoxygenase-1(HSP) in new born rat brain // Cerebral blood flow and metabolism.–1997.–V.17.– №36.– P.647-650.
212. Beydoun A., Sackellares J.C., Shu V. Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double-blind, concentration- response design clinical trial. Depakote Monotherapy for Partial Seizures Study Group // Neurology. – 1997.– V.48.– P.182-8.
213. Beyenburg S., Stavern K., Schmidt D. Placebo-controlled efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis // Epilepsia. – 2010.–V.51.–P.7–26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02299.x
214. Bialer M. Extended-release formulations for the treatment of epilepsy // CNS Drugs. – 2007.– V.21(9).– P.765-74.
215. Bialer M., Johannesson S.I., Levy R, H., et al. Progress report new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (Eilat XII). Madrid, Spain from August 31st to September 3rd 2014. Rewiev. // Epilepsy Research. – 2015.–V,111. – P.85-141. doi:[org/10.1016/j.epilepsyres.2015.01.001](https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.01.001)
216. Bodalia P.N, Grosso A.M, Sofat R., MacAllister J., Smeeth L., Dhillon S., Casas J.P., Wonderung D., Hingorani A.D. Comparative efficacy and tolerability of antiepileptic drugs for refractory focal epilepsy. Systematic review and network meta-analysis reveals the need for comparator trials // Br J Clin Pharmacol. 2013.– V.76.–P.649–667. doi:10.1111/bcp.12083
217. Bregman B. , Saux F. Le, Trottier S. , Chauvel P. , Maurin Y. Chronic Cobalt-induced Epilepsy: Noradrenaline Ionophoresis and Adrenoceptor Binding Studies in the Rat Cerebral Cortex // J. Neural Transmission. – 1985. – V.63. – P.109-118.
218. Brodie M.J., Shorvon SD, Cangcr R et al. Commission on European Affair: appropriate standards of epilepsy care across. Europe // ILAE. Epilepsia.– 1997.– V.38 (11).– P.1245-50.
219. Brodie M. J., Johnson F. N. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile // Rev. Contemp. Pharmacother. –1997.– V.8.–P. 87-122.

220. Brodie M.J., Perrucca E., Ryvlin P. et al. Comparison of leviratracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy // *Neurology*.– 2007.–V.68.–№6.–P 402-408. doi:[10.1212/01.wnl.0000252941.50833.4a](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252941.50833.4a)
221. Brodie M.J., Sills G.J. Combining antiepileptic drugs. Rational polytherapy // *Seizure*.–2011.–V.20.– P.369-375. doi: 10.1016/j.seizure.2011.01.004
222. Brodie M.J, Barry S.J.E, Bamagous G.A, Norrie J., Kwan P.. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy // *Neurology*.– 2012.–78.–P.1548–1554. doi :[10.1212/WNL.0b013e3182563b19](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b19)
223. Brodie Martin J. Meta-analyses of antiepileptic drugs for refractory partial (focal) epilepsy: an observation//*Br J Clin Pharmacol*. – 2013 Nov.–76(5).– P.630–631. . doi: [10.1111/bcp.12176](https://doi.org/10.1111/bcp.12176)
224. Bures J., Petran M., Zachar S . *Electrophysiological Methods in Biological Research* ED2/-1960.-P 516.
225. Calvo P., Gouritin B., Chacun H. et al. Long-circulating PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as new drug carrier for brain delivery // *Pharm. Res.* – 2001. –V.18. – P. 1157-1166.
226. Carraz G., Darbon M., Lebreton S., Bériel H. (1964) Propriétés pharmacodynamiques de l'acide N-dipropylacétique et de ses derives // *Thérapie*.– 1964.– V.19.– P. 468–476.
227. Carunchio I., Pieru M., Ciotti M., et al. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia*.– 2007.–48.—P. 654-662
228. Castel-Branco M.M., Alves G.L., Figueiredo I.V., Falcão A.C., Caramona M.M. The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs // *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. 2009.
229. Cawello W., Kropcit D., Schiltmeyer B., Hammes W., Horstmann R. Food does not affect the pharmacokinetics of SPM 927 // *Epilepsia* .– 2004.– V.45 (Suppl 7).– 307 Abstract 2.–P.342.

230. Chen Z<sup>1,2</sup>, Brodie MJ<sup>3</sup>, Liew D<sup>4</sup>, Kwan P<sup>1,2,5,6</sup>. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol. – 2018 Mar 1.–75(3).– P/279-286. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3949.
231. Challaghen B., Schiesinger M. Remission and relapse in drug resistant epilepsy followed prospectively//Epilepsia.–2011.–52.–3.–P.619-626.
232. Cheung C.C., Yang C., Berger T.,Zaugg K., Reilly P., Elia A.J., Andrew Wakeham, Annick You-Ten, Ning Chang, Lijun Li, Qi Wan, and Tak Wah Mak Identification of BERP as a p53 target gene that modulates seizure susceptibility through interacting with GABA receptor// PNAS, 2010, 107, 26, 11883-11888. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006529107>
233. Chung S., Sperling M., Biton V., Krauss G., Doty P., Sullivan T. and the SP754 Study Group. Lacosamide: Efficacy and Safety as Oral Adjunctive Treatment in Adults with Partial Onset Seizures / Poster Presentation: 11th EFNS, 25-28.08.07, Brussels 2007.
234. Chung S., Ben-Menachem E., Sperling M.R. et al Examining the clinical utility of lacosamid: pooled analyses of three phase II/III clinical trials // CNS Drugs.– 2010.–V.24(12).–P.1041-1054.
235. Clark S., Wilson W. The Treatment of Epilepsy: Principles end Practice. – Second edition. / Ed. E. Wyllie. –1997. – P.53-81.
236. Clossen B.L., Reddy D.S. Novel therapeutic approaches for disease-modification of epileptogenesis for curing epilepsy // Biochim Biophys Acta. – 2017 Jun. – 1863(6).– P.1519-1538. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.02.003.Epub 2017 Feb 5
237. Coch H. The role of mitochondria in status epilepticus: // Platform presentation.– The 1th London Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures, London, 2007.
238. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes // Epilepsia.– 1985. – V.26 (3). – P. 268–278.

239. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes // *Epilepsia*. –1989.– V.30 (4).– P. 389–399.
240. Costa J., Faraleira F., Ascencau R., Borges M., Sampaio C., Vaz-Carnero A. Clinical comparability of the new and epileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis // *Epilepsia*. –2011.–V.52.– P.1280–1291.
241. Couvreur, P., Tulkens, M., Roland et al. Nanocapsules: a new type of lysosomotropic carrier // *FEBS Lett*. – 1977.– 84.– P. 323–326.
242. Cram L., Dulac O., Frey H., Commission on antiepileptic drugs of the International League Against Epilepsy. Guidelines for antiepileptic drugs trials in children. // *Epilepsia*. –1994. - V. 35.–Suppl.1. – P. 94-100.
243. Cretin B., Hirsch E. Adjunctive antiepileptic drugs in adult epilepsy: how the first add-on could be last/ Expert Opinion. *Pharmacotherapy*.–2019.–V/11 (7).– P.1053-67.
244. Criste W., Kramer G., Vigonius U. et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy // *Epilepsy Reseach*.– 1997.– V.26. – P.451-60.
245. Curia G., Biagini G., Perucca E., Avoli M. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders // *CNS Drugs*.– 2009.– V.23(7).–P.555-68.
246. da Silva L., Pereira P., Elisabetsky E. A neuropharmacological analysis of PTZ-induced kindling in mice// *Gen. Pharmacol*.– 1998.–31.–P.47-50.
247. de la Loge C.,Cramer J., Borghs S et al. Improvement in patient-reported outcomes in patients responding to lacosamide: pooled QOLIE-31, SSS and PGIC data from these phase II/III clinical trials / Poster presented at: 28<sup>th</sup> International Epilepsy Congress 2009, Budapest, Hunagry.
248. Dejong R. N. Introduction; Classification of the epilepsies; Principles of diagnosis; Approach to the patient // *Modern treatment*. – 1964. – T. 1. – C. 1047.
249. Dhir A. Pentylenetetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy // *Curr Protoc Neurosci*. 2012.

250. Dimova S. (ed.) Levetiracetam. Product monograph. – USB SA. – 2004.-47pp.
251. Doty P., Rudd G.D., Stoehr T., Thomas D. Lacosamide // Neurotherapeutics.– 2007.– V.4.–P.145-148.
252. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach/ Epilepsy Behav.-2008/-12(4)/-P/501-539. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.01.003. Epub 2008 Mar 7
253. Emanuel N.M., Obuchova L.K. // Exp. Gerontol.–1978.–V.13.– №1.– P.25-29.
254. Engel T, Sanz-Rodriguez A, Jimenez-Mateos EM et al (2013) CHOP regulates the p53-MDM2 axis and is required for neuronal survival after seizures. Brain 136:577–592
255. Engel T, et al. Reduced hippocampal damage and epileptic seizures after status epilepticus in mice lacking proapoptotic Puma. // FASEB J. – 2010.–24.–P/853–861. doi:10.1096/fj.09-145870
256. Engel J.Jr. Report of the ILAE classification core group // Epilepsia. –2006.– T.47.–P. 1558–1568.
257. Epilepsy treatment in adults Expert opinion 2016 // Epilepsy Behav.– 2017.–69.– H.186-222. doi.:10.1016/j.yebeh.2016.11.018
258. Epstein I., Finkbeiner S. The Arc of cognition: signaling cascades regulating Arc and implications for cognitive function and disease // Seminars in cell & developmental biology.– 2018 .– 77.– P 63-72. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.09.023
259. Faria P., Fregni F., Sebastião F., Dias A.I, Leal A. (2012). Feasibility of focal transcranial DC polarization with simultaneous EEG recording: preliminary assessment in healthy subjects and human epilepsy // Epilepsy Behav. - 2012 Nov; 25(3):417-25. doi: 10.1016 / j.yebeh.2012.06.027
260. Fisher R.S. Epilepsy, 2nd ed. / Ed.: A. Hopkins et al. – London, 1995 – P.35-58.
261. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // Epilepsia. – 2005.–V. 46.– P. 470–472.
262. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J.H.,Elger C.E., Engel J.Jr., Forsgren L., French J.A., Glynn M,Hesdorffer D.C., Lee B.I., W.

- Mathern G.W., Moshe S.L., Perucca E., Scheffer I.E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. Practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*.– 2014.– V.55(4).– P.475–482. doi: 10.1111/epi.12550.
263. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al. Operational classification of seizure types by International League Against Epilepsy: Position Paper of ILAE Commission for Classification and terminology // *Epilepsia*.– 2017.– V.58(4). – P.522-539. doi:10.1111/epi.13670.
264. Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C., French J.A., Haut S.R., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F.E., Lagae L., Moshé S.L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I.E., Schulze-Bonhage A., Somervill E., Sperling M., Yacubian E.M., Zuberi S.M. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types // *Epilepsia*. 2017.–V.58 (4).– P.512-521. doi:10.1111/epi.13671.
265. François-Moutal L, Wang Y., Moutal A., Cottier K.E, Melemedjian O.K, Yang X., Wang Y., Ju W., Largent-Milnes T.M, Khanna M., et al. A membrane-delimited N-myristoylated CRMP2 peptide aptamer inhibits CaV2. trafficking and reverses inflammatory and postoperative pain behaviors // *Pain*. – 2015.– 156 (7). – P.1247-64. doi: 10.1097/j.pain.000000000000147
266. French JA<sup>1</sup>, Kanner AM, Bautista J, et al, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society.// *Neurology*. – 2004 Apr 27.–62(8).– 1252-60.
267. French J.A., Faught E. Rational politherapy // *Epilepsia*.–2009.–V.50(8).–P.63-68. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02238.x>
268. Friedman A. Blood-Brain Barrier Dysfunction, Status Epilepticus, Seizures, and Epilepsy: A Puzzle of a Chicken and Egg? // *Epilepsia*. – 2011. –V.52. –P. 19–20. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03227.x

269. From channels to commissioning / In: Epilrpsy 2017, a practical guide to epilepsy. Edited by Rugg-Gunn F.J. and Smalls J.E., – Oxford, ILAE, 2017.
270. Gastaut H., Fischer-Williams M. Handbook of Neurophysiology. – Washington, 1959.–1.– P.329-363.
271. Gastaut H. Clinical and Electroencephalographical Classification of Epileptic Seizures // *Epilepsia*. – 1970.– V.11.–P. 102–112.
272. Gelperina, S.E., Khalanskyb A.S., Skidana I.N. et al Toxicological studies of doxorubicin bound to polysorbate 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles in healthy rats and rats with intracranial glioblastoma // *Toxicology Lett.* – 2002. – 126.– P. 131-141.
273. Gesche J., Khanevski M., Solberg C.,et al. Resistance to valproic acid as predictor of treatment resistance in genetic generalized epilepsies // *Epilepsia*.– 2017.–V.58(4).–P.64-69. doi:10.1111/epi/13702
274. Giardina W.J., Gasior M. Acute Seizure Tests in Epilepsy Research: Electroshock and Chemical-Induced Convulsions in the Mouse // *Current Protocols in Pharmacology*. 2009.
275. Ghodke-Puranik Y., Thorn C.F., Lamba J.K. et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2013.–23 (4).– 236-41. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2
276. Gillard M., Fuks B., Michel P., Vertongen P., Massingham R., Chatelain, P. Binding characteristics of [3H]ucb 30889 to levetiracetam binding sites in rat brain // *Eur. J. Pharmacol.*– 2003.– 478.– P. 1-9.
277. Gillard M, Chatelain P., Fuks B. Binding characteristics of levetiracetam to synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in human brain and in CHO cells expressing the human recombinant protein // Eur J Pharmacol. – 2006.– 536(1-2).–P.102-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.02.022
278. Glauser T., Ben-Menachem E.,Bourgeois B. et al. ILAE Treatment, Guidelance: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes // *Epilepsia*. – 2006.– V.47 (7).– P.1094-120

279. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*.– 2013.– V.54 (3).–P. 551-563. doi: 10.1111/epi.12074
280. Glauser Tracy, Shinnar Shlomo, Gloss David, Alldredge Brian, Arya Ravindra, Bainbridge Jacquelyn, Bare Mary, Bleck Thomas, Dodson W. Edwin, Garrity Lisa, Jagoda Andy, Lowenstein Daniel, Pellock John, Riviello James, Sloan Edward, and Treiman David M. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the *American Epilepsy Society* // *Epilepsy Currents: January /February*. – 2016. – V. 16 .– №. 1. – P.48-61. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>
281. Cramer A. O. Comorbidity: a network perspective/ *Behav. brain Sci.*– 2010.–33.– P137-50 a network doi: 10.1017/S0140525X09991567
282. Goldberg E.M., Coulyter D.A. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction // *Nat Rev Neurosci*. –2013. – 14(5) – P.337–349. doi: [10.1038/nrn3482](https://doi.org/10.1038/nrn3482)
283. Goldberg-Stern H.? Yaacobi E., Phillip M et al. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: a prospective study // *European J. Paediatr.*–2014.– 18(6).–P.759-965.
284. Gorter J.A., van Vliet E.A., Aronica E. Status Epilepticus, Blood–brain Barrier Disruption, Inflammation, and Epileptogenesis // *Epilepsy & Behavior*. –2015. – V.49. –P. 13–16. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.047.
285. Gottesman M.M., Pastan I. Biochemistry of Multidrug Resistance Mediated by the Multidrug Transporter // *Annual Review of Biochemistry*.– 1993. –V. 62.– P. 385–427.
286. Guekht A.B., Mitrokhina T.V., Lebedeva A.V., Dzugaeva FK, Milchakova L.E., Lokshina O.B., Feygina A.A., Gusev E.I. Factors influencing on quality of life in people with epilepsy // *Seizure*.–2007,.– V,16. –№2 .– P. 128-33.
287. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy // *Paediatr. Drugs*. – 2006.– 8.– P.113-129.

288. Guidance for Industry FDA/CDER: Principles for clinical evaluation antiepileptic drugs (adults and children ). – 1991. <http://www.fda.gov/cder/guidance/old052fn.pdf>
289. GUIDELINE ON DATA MONITORING COMMITTEES. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP): European Medicines Agency Pre-authorization. Evaluation of Medicines for Human Use London, 27 July 2005 Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03. URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC\\_500003635.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC_500003635.pdf) (Дата обращения 01.06.2018).
290. Halasz P., Rosenow F., Kalviainen R., Doty P., Rosenow F., Mazurkiewicz-Beldzinska M., Sullivan T. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial // *Epilepsia*.– 2009.– V.50(3).–P.443-453. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01951.x.
291. Hart Y.M., Sander J.W., Johnson A.L., et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure // *Lancet*. –1990.– V.336.–1271-1274.
292. Heller A.J., Chesterman P., Elwes R.D. et al. Phenobarbitone, phenitoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed comparative monotherapy trial // *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*–1995.–58.–P.44-50
293. Henshall D. C., Engel T. Contribution of apoptosis-associated signaling pathways to epileptogenesis: lessons from Bcl-2 family knockouts // *Front. Cell. Neurosci.* – 2013.– 7.–P.110. doi:10.3389/fncel.2013.00110
294. Hodge H.C., Sterner J. H. Tabulation of toxicity classes//*Am Ind Hyg Assoc Q.* – 1949.– Dec.–10 (4).–P.93-6.
295. Hogan RE. Predicting Response to treatment of Epileptic seizures *Epilepsy Currents*.- 2019 Aug 13.– 19(5)–P. 299-301.
296. Hughes DM, Bonnett LJ, Czanner G, Komárek A, Marson AG, García Fiñana M. Identification of Patients Who Will Not Achieve Seizure Remission Within 5 Years on AEDs // *Neurology*.– 2018.–91(22):P2035-e2044. doi: [10.1212/WNL.0000000000006564](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006564). Epub 2018 Nov 2. PMID:30389894.

297. Hyon Mee Chun, Jae Moon Kim<sup>1</sup>, Young Ho Lee. Pattern of Hippocampal Cell Changes in Cobalt / Homocysteine induced Status Epilepticus. The Korean J. Anat. 2002, v.35 (1), –p. 37~42
298. ICH. The International Council for Harmonization part E.2. А: Оценка данных по клинической Безопасности: Терминология и стандарты экспресс-отчётности.– июнь 1995.
299. ICH. The International Council for Harmonization part E.3: Структура и Содержание отчетов по клиническим исследованиям - июль 1996.– URL: <http://pharmadvisor.ru/document/tr3514/>
300. ICH. The International Council for Harmonization part E.6: Руководство по Надлежащей Клинической Практике – январь 1997. URL: <https://www.google.ru/search?q=ICH+раздел+E.6>
301. ILAE Guidelines for Publications from League Commissions and Task Forces. URL: <http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf> Дата доступа: 03.03.2017.
302. 30<sup>th</sup> International Congress of Clinical Neurophysiology/–2014 [http://veeg.ru/files/File/ICCN2014\\_abstract\\_book.pdf](http://veeg.ru/files/File/ICCN2014_abstract_book.pdf)
303. Jaiswal AK. Free Radic Biol Med. 2004 May 15;36 (10):1199-207.
304. Jedrzejzak J., Kunchikova M. and Margureanu S. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy// European Journal of Neurology.– 2008.– V.15. –P. 66 -72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.02003.x>
305. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of Focal-Onset Seizures. An Update on Drug Treatment // Drugs. –2006.– 66 (13).– P. 1701-1725.
306. Johannessen S.I., Landmark C.J. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications // Current Neuropharmacology .– 2010.– 8.– P. 254-67.
307. Kandratavicius L., Balista P.A., Cleiton Lopes-Aguiar C.L., Ruggiero R.N., Umeoka E.H., Garcia-Cairasco N., L.S., and Leite J.P. Animal models of epilepsy: use and limitations // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2014. – 10.– P.1693–1705. Published online 2014 Sep 9. doi:[10.2147/NDT.S50371](https://doi.org/10.2147/NDT.S50371)

308. Karlov V.A. Systematic mechanisms of antiepileptic protection // *Epilepsy and Behavior.*–2015.–V.9.–P, 90- 92.
309. Kawai Y, Arinze IJ: Valproic acid-induced gene expression through production of reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2006, 66: 6563-6569.
310. Kim J., Gale K., Kondratyev A. Effects of repeated minimal electroshock seizures on NGF, BDNF and FGF-2 protein in the rat brain during post- natal development // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2010.
311. Kinoshita Y, Wenzel H J., Schwartzkron R. Acute, but reversible, kainic acid-induced DNA damage in hippocampal C A1 pyramidal cells of p53–deficient mice *Epilepsia*, 2012, 53 (suppl. 1), 125-133. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03483.x>
312. Kraft A.D<sup>1</sup>, Lee J.M, Johnson D.A, Kan Y.W, Johnson JA Neuronal sensitivity to kainic acid is dependent on the Nrf2-mediated actions of the antioxidant response element.// *Neurochemistry*, - 2006, -98,– P.1852-1865
313. Kramer G. et al. Опыт применения дженерических препаратов у пациентов с эпилепсией: электронное интервью членов немецкого, австрийского и швейцарского отделений Международной лиги по борьбе с эпилепсией // *Epilepsia.* – 2007.– V.48 (3).–P. 609-611.
314. Krauss G.L., Betts T., Abou-Khallil B. et al. Levetiracetam treatment of idiopathic epilepsy // *Seizure.*–2003.–12.–8.–P.617-620.
315. Kreuter J., Alyautdin R. N, Kharkevich D. A., Ivanov A. A. Passage of peptides through the blood-brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles)// *Brain Res.* –1995. –V. 674.– P. 171-174.
316. Kreuter J., Shamenkov D., Petrov V. et al. Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier // *J. Drug Target.*– 2002. – V.10.– P. 317-325.
317. Kreuter J., Ränge P., Petrov V. et al. Direct evidence that polysorbate-80-coated poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles deliver drugs to the CNS via specific mechanisms requiring prior binding of drug to the nanoparticles // *Pharm. Res.* – 2003. –V.20.–P. 409-416.

318. Kreuter, J. Nanoparticles – a historical perspective. // *Int. J. Pharm.* – 2007. – 331.– P. 1-10. doi:[10.1016/j.ijpharm.2006.10.021](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.021)
319. Kreuter J., Gelperina S. Use of nanoparticles for cerebral cancer // *Tumori* – 2008.– V. 94.– P. 271-277.
320. Kreuter J. Nanoparticulate Systems for Brain Delivery of Drugs // *Advanced Drug Delivery Reviews.*– 2012.– V. 64 .–P. 213–222. doi: [10.1016/j.addr.2012.09.015](https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.015).
321. Kurakhmaeva K. B., DjindjikhshviliI. A., Petrov V. E. et al. Brain targeting of nerve growth factor using poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles // *J. Drug Target.*– 2009. –№ 17.– P. 564-574. doi: [10.1080/10611860903112842](https://doi.org/10.1080/10611860903112842)
322. Kwan P., Brodie M. J. Effectiveness of first antiepileptic drug // *Epilepsia.* – 2001.–V. 42.–P. 1255-60.
323. Kwan P., Brodie M.J. Potential Role of Drug Transporters in the Pathogenesis of Medically Intractable Epilepsy // *Epilepsia.* – 2005. – V.46. –N. 2. – P. 224–235. ISSN: 0013-9580
324. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T, Brodie M.J, Hauser A.W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by ad hoc. Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Straregies // *Epilepsia.* – 2010 Jun;–V.51(6).– P.1069-77. doi:[10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x). Epub 2009 Nov 3
325. Labate A.,Colosime E., Gambardella A et al. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures. An open label study // *Seizure.*–2006.– 15.–3.–P.214-218.
326. Landmark C.J, Fossmark H., Larsson P.G, Rytter E., Johannessen S.I. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population // *Epilepsy Res.*– 2011.– V.95(1-2).– P.51-9. doi: [10.1016/j.eplepsyres.2011.02.012](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.02.012)
327. LaPenna P., Tormoehlen L. M. The pharmacology and toxicology of third-generation anticonvulsant drugs // *Journal of Medical Toxicology.* – 2017. –13(4).– P.329-342. doi:[10.1007/s13181-017-0626-4](https://doi.org/10.1007/s13181-017-0626-4)

328. Laurén H.B., Holopainen I.E. Receptors in Experimental Models of Epilepsy in the Developing and Adult Rat Brain. / TURUN YLIOPISTON JULKAISUJA, ANNALES UNIVERSITATIS TURKUENSIS SARJA –SER. D OSA.– 2007.– T. 781.
329. Lee Y.Y., Lee M.Y., Chen I. et al. long-term VideoEEG Monitoring for paroxysmal events // *Chang Gung Med J.*– 2009.– 32.–P.305-12
330. Lehnertz K., Bialonski S., Horstmann M.T, Krug D., Rothkegel A., Staniek M., Wagner T.J. Synchronization phenomena in human epileptic brain networks // *J of Neurosci Methods.*– 2009 Sep 30.–183(1).– P.42-8.  
<http://link.springer.com>article/10.1007/s00521-010-0479>
331. Leite J.P., Morales-Quezada L., Carvalho S., Thibaut A., Doruk D., Chen C.F, et al. Surface EEG- Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) with closed system // *Int. J. Neural Syst.* – 2017. – 27.– P.1750026. doi: 10.1142 / S0129065717500265
332. Litchfield J.T., Wilcoxon F. // *J Pharmacological Exp. Ther.* 1949.–96(22).– P.01-113.
333. Lobello K. Morgenlander J.C., Radke R.A., Bushnell C.D. Video/EEG monitoring in the evaluation of paroxysmal behavioral events: duration, effectiveness, and limitation // *Epilepsy Behav.*–2006.–8.–P261-6.
334. Löscher W. Animal models of intractable epilepsy // *Prog Neurobiol.* – 1997. – 53(2).–P.239-58.
335. Loscher, W. Potschka H. Drug Resistance in Brain Diseases and the Role of Drug Efflux Transporters // *Nature Reviews Neuroscience.* – 2005a. –V. 6.– N. 8. –P. 591–602.
336. Loscher, W., Potschka H. Role of Drug Efflux Transporters in the Brain for Drug Disposition and Treatment of Brain Diseases // *Progress in Neurobiology*– 2005b.– V. 76.– N. 1. –P. 22–76.
337. Löscher W., Brandt C. High seizure frequency prior to antiepileptic treatment is a predictor of pharmaco-resistant epilepsy in a rat model of temporal lobe epilepsy // *Epilepsia.* – 2010. – V.51 (1).– P.89-97. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02183.x.  
Epub 2009 Jun 26

338. Löscher W . Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs // Seizure. –2011.– 20(5).– P.359-68. doi: 10.1016/j.seizure.2011.01.003
339. Lowenstein D. The management of reactory status epilepticus: update // Epilepsia.–2006.–V.47 (suppl.1).– P.35-40.
340. Lundbeck S.A. Results in line with expectation. Pharmacological profile VLB-01.– Health News.–2007.
341. Lynch B., Lambeng N., Nocka K., Kensel-Hammes P., Bajjalieh S.M., Matagne A., Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004.–101.– P.9861-9866.
342. Magnus O. General Assembly of the International League Against Epilepsy // Epilepsia.– 1970.–T.11.– P.95-100.
343. Maio R.D. Neuronal mechanisms of epileptogenesis. Frontiers Research Topics. – Frontiers E-books, 2015 – 223pp. ISBN 2889193829
344. March P.A. Seizures, classification, etiology and pathophysiology // Clin. Tech Small Anim Pract – 1998. – V.13 (3).–P.119-31. doi:10.1016/S1096-2857(98)80033-9
345. Marco Polo Pharmaceuticals announces a positive phase II-III study in patients with complex partial seizure for compound VLB-0110 *March 2014 – Paris, France*
346. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial // Lancet.– 2007.– V.369.– P.1016-1026. doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)60461-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60461-9)
347. Masland R. L. Classification of the epilepsies // Epilepsia. – 1959. – 1 (15) – C. 512-520.
348. Mazzuferi M., Kumar G., van Eyll J., Danis B., Foerch P., Kaminski R.M (2013) Nrf2 defense pathway: Experimental evidence for its protective/ Annals of Neurology, 2013, Accepted Article. doi: 10.1002/ana.23940

349. Meehan A., Yang X., McAdams B.D., Yuan L., Rothman S.M.. A new mechanism for antiepileptic drug action: vesicular entry may mediate the effects of levetiracetam // *J Neurophysiol.* – 2011.–106(3).– P.1227–39. doi: 10.1152/jn.00279.2011
350. McTagus A, Appleton R. Treatment of difficult epilepsy // *Arch Dis Child.*– 2011.– 96.–P.200-204.
351. Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, and Laxminarayan R (2016). Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. // *Epilepsia* – 2016. – 57(3): P.464–474. doi: 10.1111/epi.13294
352. Meldrum B.S., Rogawsky M.A. Molecular targets for antiepileptic drug development // *Neurotherapeutics.* – 2007. – 4(1).– P. 18-61. doi: [10.1016/j.nurt.2006.11.010](https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.010)
353. Meng X.F, Yu J.T, Song J.H, Chi S., Tan L. Role of the mTOR signaling pathway in epilepsy // *J Neurol Sci.* – 2013.– 332(1-2).– P.4-15. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.029
354. *Models of Seizures and Epilepsy 1st Edition* / Edited by Asla Pitkänen, Philip Schwartzkroin, Solomon Moshé. – Academic Press, 1 edition, 2005.–709s. ISBN: 0120885549
355. Morisky D.E, Green L.W, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence // *Med Care.*– 1986.– 24.–P. 67–73.
356. Moutal A., Chew L.A., Yang X., Wang Y., Yeon S.K., Telemi E., Meroueh S., Park K.D., Shrinivasan R., Gilbraith K.B., Qu C., Xie J.Y., Patwardhan A., Vanderah T.W., Khanna M., Porreca F., Khanna R. (S)-lacosamide inhibition of CRMP2 phosphorylation reduces postoperative and neuropathic pain behaviors through distinct classes of sensory neurons identified by constellation pharmacology // *Pain.*– 2016.–157(7).–P.1448-63. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000555
357. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 15; 12:CD011412. Epub 2017 Dec 15.

358. Nevitt S.J, Tudur Smith C., Weston J., Marson A.G. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 28; 6:CD001031. Epub 2018 Jun 28.
359. Ngugi A.K., Bottomley C., Kleinschmidt I., et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. // *Epilepsia.* – 2010.–V.51.– P.883–890. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x
360. NICE guidelines on epilepsy include recommendations for the drug treatment of different types of epilepsy and seizures. <https://www.epilepsysociety.org.uk/nice-guidelines-anti-epileptic-drugs#.Xfilyuztmko>
361. Noak-Rinck M. Lacosamide as Add-On to Monotherapy in patients with partial onset seizures: interim results of the post-marketing VITObA Study (VimpaT Added To One Baseline AED). American Academy of Neurology (AAN): Annual Meeting.–2012.– P.06-126.
362. Nordi D.R.Jr. Usefulness of video-EEG monitoring // *Epilepsia.*–2006. –V.47.– Suppl1.–P.26-30.
363. Note for guidance on good clinical practice», 1997. - CPMP/ICH 137/95 (E3). <https://www.google.ru/search?q=Note+for+guidance+on+good+clinical+practice>
364. Nowack A. Levetiracetam Reverses Synaptic Deficits Produced by Overexpression of SV2A // *PLoS One.* – 2011.– 6(12). – e29560. doi:org/10.1371/journal.pone.0029560
365. Palma E., Ragozzino D., Angelantonio S et al. The anti-epileptic drug levetiracetam stabilizes the human epileptic GABAA receptors upon repetitive activation. *Epilepsia.*–2007/–48/-P1842-1849
366. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. – Springer.London.–2010 -578pp. ISBN 978-1-84628-644-5.
367. Pardridge W. M. CNS drug design based on principles of blood-brain barrier. Transport // *J. Neurochem.*–1998. –Vol. 70.– P. 1781-1792.
368. Patsalos P.N., Berry D.J. Bourgeois B.F. et al. Antiepileptic drugs- best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by subcommission on

- therapeutic drug monitoring ILAE Commission on Therapeutic Strategies // *Epilepsia*.–2008.– 49(7).– P.1239-76. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x
369. Patsalos P.N, Spencer E.P, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2018 Oct;40(5)–P.526-548. doi: 10.1097/ftd.0000000000000546
370. Penfield W., Kristiansen K. *Epileptic seizure patterns: a study of the localizing value of initial phenomena in focal cortical seizures*. – Springfield, Illinois, 1951.
371. Perruca E. Clinically relevant drug interaction with antiepileptic drugs // *Br J Clin Pharmacol*.– 2006.–61(3).–P.246-255.
372. Pierre-Louis S.J., Brannegan R.T., Evans A.T Seizure control and side-effect profile after switching adult epileptic patients from standard to extended-release divalproex sodium. // *Clin Neurol Neurosurg*. –2009.–111 (6).– P.437-41. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.12.009. Epub 2009 Feb 1.
373. Pitkänen A., Schwartzkroin P.A, Mosher S.L. *Models of seizures and epilepsy*. –Amsterdam: Elsevier, 2006. – 1178pp. ISBN: 9780128040669
374. Privitera M. Efficacy of Levetiracetam: a review of three pivotal clinical trials// *Epilepsia*.–2001.– V.42.–supp 14.–P.31-35.
375. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy Andres M. Kanner, Eric Ashman, David Gloss, Cynthia Harden,Blaise Bourgeois, Jocelyn F. Bautista, Bassel Abou-Khalil, EvrenBurakgazi-Dalkilic, Esmeralda Llanas Park, John Stern, DeborahHirtz, Mark Nespeca, Barry Gidal, Edward Faught, JacquelineFrench *Neurology Jul 2018, 91 (2) 74-81; doi:10.1212/WNL.0000000000005755*
376. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. // *Epilepsia*.– 1989.–V.30.–P.389.
377. Qingting Hu, Fang Zhang, Wenhui Teng at al. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis // *Journal of*

- Neurology.–January 2018. – V.265.– Issue 1.– P.– 1-11. doi: 10.1007/s00415-017-8621-x)
378. Rambeck B., Jürgens U.H., May T.W., Wolfgang Pannek H., Behne F., Ebner A., Gorji A., Straub H., Speckmann E.J., Pohlmann-Eden B., Löscher W. Comparison of Brain Extracellular Fluid, Brain Tissue, Cerebrospinal Fluid, and Serum Concentrations of Antiepileptic Drugs Measured Intraoperatively in Patients with Intractable Epilepsy // *Epilepsia.*– 2006.– V. 47. –N. 4.– P. 681–694. doi: [10.1111/j.1528-1167.2006.00504.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00504.x)
379. Reddy D. S. Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis // *Front. Cell. Neurosci.*– 2013.– 7.– P.115. doi:10.3389/fncel.2013.00115
380. Regner G.G., Pereira P., Leffa D.T., de Oliveira C., Vercelino R., Fregni F. and Torres I.L.S Preclinical to Clinical Translation of Studies of Transcranial Direct-Current Stimulation in the Treatment of Epilepsy: A Systematic Review // *Front. Neurosci.*–2018. – 12.– P.189. doi.org/10.3389/fnins.2018.00189
381. Reynolds E.H. Milestone in epilepsy // *Epilepsia.* – 2009.–V.50 (3).– P.338-342.
382. Rheims S, Perucca E, Cucherat M, Ryvlin P. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis // *Epilepsia.* –2011.–V.52.–P.219–233. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02915
383. Rogawski M.A.,Tofighy A., White H.S. et al.Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res.*–2015.– 11.–P.8-16.
384. Rosenow P., Haner H., Knarke S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive seizure. The 1-st London Colloquium on status epilepticus // Platform presentation.–London, 2007.– P.59-60.
385. Rostock A, Tober C., Rundfeldt C., Bartsch R., Engel J., Polymeropoulos E.E, Kutscher B., Löscher W., Hönack D., White H.S, Wolf H.H. D-23129: a new anticonvulsant with a broad spectrum activity in animal models of epileptic seizures // *Epilepsy Res.* – 1996. – 23(3).– P.211-23.

386. Rubio C., Rubio-Osornio M., Retana-Márquez S. In vivo experimental models of epilepsy. // *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* – 2010.–10(4).– P.298-309.
387. Runge U., Arnold, S. , Brandt C., et al A noninterventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice. The VITOBA study // *Epilepsia*–2015.–V.56 (12).–P1921-1930. doi:10/1111/epi.13224
388. Sake J.K., Herbert D., Isojarvi J. et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs // *CNS Drugs.*–2010.–24.–P.1055-68.
389. Salonen J.A., Vos T., Hagan D.R. et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury. Disability weights measurement study for Global Burden of disease Study // *Lancet.* – 2012.–V.380.–P.2129-2143.
390. Sawayama E. Moderate hyperventilation prolongs electroencephalogram seizure duration of the first electroconvulsive therapy // *J. ECT.* 2008.
391. Sazgar M., Bourgeois B. F. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs// *Pediatr.Neurol.* –2005.–33 (4).– P.227-34.
392. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M. B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G. W., Moshé S. L., Nordli D. R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y.-H., Zuberi S. M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia.* – 2017.– V.88 (17).–P.1674-168. doi:10.1111/epi.13709 1-3
393. Schindler K.A., Bialonski S., Horstmann M.T., Elger C.E., Lehnertz K. Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures // *Chaos.*– 2008.– 18(3).– P.033-119. doi: 10.1063/1.2966112
394. Schmidt D., Loscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience // *Acta Neurol Scand.*–2005.–111.–P.291-300.
- 395.** Schmidt D., Chachter S.C. Drug treatment of epilepsy in adults // *BMJ.*–2014.– Feb 28.- P.348. doi: 10.1136/bmj.g254

396. Servit Z. Prophylactic treatment of post-traumatic audiogenic epilepsy // *Nature*. – 1960. – T. 188. – P. 669-670.
397. Shinnar S., Berg A.T., Moshe S.L., et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study // *Pediatrics*. – 1990. – V.85. – P.1076-1085.
398. Sloviter R.S, Lømo T. Updating the lamellar hypothesis of hippocampal organization. *Front Neural Circuits. //Neuropharmacolog.* –2011, 61/– P.1048 – 1050.
399. Spencer S.S. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implication for treatment. // *Epilepsia*. – 2002.–V.43 (3).– P.219-27.
400. Stephen L.J. Kelly K., Parker P, Brodie M.J. Adjunctive lacosamide in clinical practice:sodium blockadewith a difference? // *Epilepsy Behav.*–2011.–22(3).–P499-504. doi:10.1016/j.yebeh.2011.07.035.PubMedCrossRefGoogle Scholar
- 401.** St Louis EK, Gidal BE, Henry TR, et al. Conversions between monotherapies in epilepsy: Expert consensus. // *Epilepsy Behav.* –2007.–11.–P. 222-34. doi: 10.1016/j.yebeh. 2007.04.007
402. Stroink H., Brouwer O.F., Arts W.F., et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. *Dutch study of epilepsy in childhood // J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1998.– 64 (5).–P. 595-600.
403. St Louis EK, Gidal BE, Henry TR, et al. Conversions between monotherapies in epilepsy: Expert consensus. // *Epilepsy Behav.* 2007.–11.–P.222-34. doi: 10.1016/j.yebeh. 2007.04.007
404. Surges R. Review: is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? *Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited // Ther.Adv. Neurol.Disord.*–2008.–1 (1).–P.13-24. doi: [10.1177/1756285608094212](https://doi.org/10.1177/1756285608094212)
405. The International Council for Harmonization — (ICH) Guideline for Good Clinical Practice, document E6(R1), version 4 / International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – 10/06/96.– 53 pp.

406. Thomas D., Horstmann R., Scharfenecker U., Yates S., Nickel B., Doty P. Lacosamide has low potential for drug-drug-interaction / Poster presented at: The American Society of Consultant Pharmacists 38th Annual Meeting.– 2007, Philadelphia 14.–17.11.07.
407. Todorvic S.M. The Role of T-Type Calcium Channel Genes in Absence Seizures // *Epilepsia*.–1998. – V.39.–P.1329–3310. doi: 1111/j.1528-1157.1998.tb01332
408. Torchilin V.P. Targeted polymeric micelles for delivery of poorly soluble drugs // *Cell Mol Life Sci*.– 2004 .–61(19-20).– P.2549-59.doi: [10.1007/s00018-004-4153-5](https://doi.org/10.1007/s00018-004-4153-5)
409. Toumi M., Bakhutashvili A., Miller A. Efficacy of VLB-01 (Beprodone) / Review. Progress report new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (AEDs) - EILAT XII. – Madrid, Spain August 31st // *Epilepsy Research*.– 2015–111.–P.132-134.
410. Treiman D.M., Meyers P.D., Walton N.Y. et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group // *New England Journal of Medicine*.–1998.–339.– P. 792-8.
411. Vaz-Carneiro A. et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis // *Epilepsia*. – 2011.– 52 (7).– P.1528-1167.
412. Van Liefferinge J., Massie A., Portelli J., Di Giovanni G., Smolders I. (2013). Are vesicular neurotransmitter transporters potential treatment targets for temporal lobe epilepsy? // *Front. Cell. Neurosci.* – 2013.–7.–P.139. doi: [10.3389/fncel.2013.00139](https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00139)
413. Villanueva V., Serratos J.M., Gulliamon E. Et al. Long –term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: Results of 1-years ESLIBASE retrospective study // *Epilepsy research*.–2014.–108(7). [http://dx.doi.org/ 10.1016/j.epilepsyres.2014.05.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.05.005)
414. Vivas A.C, Reitano C.J, Waseem H., Benbadis S.R, Vale F.L. An analysis of quality of life (QOL) in patients with epilepsy and comorbid psychogenic

- nonepileptic seizures (PNES) after vagus nerve stimulation (VNS) // *Epilepsy behavior.*– 2017.–73.– P.208-213. doi:10.1016/j.yebeh.2017.05.035
415. Vogl C. Mochida S., Wolf C. et al. The synaptic vesicle glycoprotein SV2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca<sup>2+</sup> channels through an intracellular pathway // *Mol. Pharmacol.*– 2012.– 82(2).–P.199-208. doi: org/10.1111/bph.14165
416. Voronina T.A., Kutepova O.A. Experimentally established geropsychotropic properties of 3-hydroxypyridine antioxidant // *Drug Dev Res.*– 1988. – T.14.– P.353–358.
417. Voronina T.A., Seredenin S.B. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative // *Ann Ist Super Sanita.*– 1988.–V.24.–P.461–466.
418. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Kutepova O.A., et al. Pharmacological correction of CNS functional disorders and parkinsonian syndrome in old animals // *Ann Ist Super Sanita.*– 1990.– V.26.– P.55–60.
419. Voronina T.A., Stoïko M.I., Nerobkova L.N., Avakian G.N., Kraïneva V.A. Effect of phenytoin on neurotoxin homocysteine thiolactone-induced convulsions and epileptic status in rats with cobalt-induced epilepsy // *Eksp Klin Farmakol.* – 2002.– 65(1).–P.15-8.
420. Vreugdenhil M., Wadman W.J. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis. *Epilepsia* 1999/–40/–1512-1522
421. Wakita M., Kotani N., Kogure K., Akaike N. Inhibition of excitatory synaptic transmission in hippocampal neurons by levetiracetam involves Zn<sup>2+</sup>-dependent GABA type A receptor-mediated presynaptic modulation.// *J Pharmacol Exp Ther.* – 2014.–348(2).–P.246-59
422. Walton N.Y., Treiman D.M. Experimental secondarily generalized convulsive status epilepticus induced by D, L-homocysteine thiolactone // *Epilepsy Res.* – 1988.–2(2). – P.79-86.
423. Walton N.Y., Treiman D.M. Efficacy of ACC-9653 (a phenytoin prodrug) in experimental status epilepticus in the rat // *Epilepsy Res.* –1990.–5(2).– P.165-8.

424. Walton N.Y, Treiman D.M Valproic acid treatment of experimental status epilepticus // Epilepsy Res. – 1992.–12(3).–P.199-205.
425. Walton N.Y, Jaing Q., Hyun B., Treiman D.M. Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model // Epilepsy Res. –1996. – V.24 (1).–P. 19-28.
426. White, H., Johnson M., Wolf H. The early identification of anticonvulsant activity: role of the maximal electroshock and subcutaneous pentylenetetrazol seizure models // Ital. J. Neurol. Sci. –1995.– 16.–P.73-77.
427. WHO. Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications. 2 February 2015.  
[http://www.clpe.cz/EB136\\_R8\\_Epilepsy\\_nca\\_030215%20julie%20060215](http://www.clpe.cz/EB136_R8_Epilepsy_nca_030215%20julie%20060215)
428. Wickham J., Brödjegård N.G., Vighagen R., Pinborg L.H, Bengzon J., Woldbye D.P.D., Kokaia M., Andersson M. Prolonged life of human acute hippocampal slices from temporal lobe epilepsy surgery // Sci Rep. – 2018. – 8(1). – P.–41-58. doi: 10.1038/s41598-018-22554-9
429. Wilson S, M., Khanna R. Specific binding of lacosamide to collapsin response mediator protein 2 (CRMP2) and direct impairment of its canonical function: implications for the therapeutic potential of lacosamide // Mol Neurobiol. – 2015.– 51(2).–P.599-609. Epub 2014 Jun 20. \_doi: [10.1007/s12035-014-8775-9](https://doi.org/10.1007/s12035-014-8775-9)
430. Wohlfart S., Gelperina S., Kreuter J. Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles // J. Control. Release – 2012.– V.161.– P. 264-273. doi:10.1016/j.jconrel.2011.08.017
431. Wolf P. Determinants of outcome in childhood epilepsy // Acta Neurol Scand Suppl. –2005.–182.–P.5-8. doi: [10.1111/j.1600-0404.2005.00520.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00520.x)
432. Wu D., Pardridge W. M. Pharmacokinetics and blood-brain barrier transport of an anti-transferrin receptor monoclonal antibody (OX26) in rats after chronic treatment with the antibody // Drug Metab. Dispos.– 1998.– Vol. 26.– P. 937-939.
433. Yu L. X., Li B. FDA Bioequivalence Standards. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. –2014.–194 pp.

434. Yuan P.X., Huang L.D., Jiang Y.M. et al. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 31674 – 31683.
435. Zara G. P., Cavalli R., Bargoni A. et al. Intravenous administration to rabbits of non-stealth and stealth doxorubicin-loaded solid lipid nanoparticles at increasing concentrations of stealth agent: pharmacokinetics and distribution of doxorubicin in brain and other tissues // *J. Drug Target.* – 2002. –V.10.–P. 327-335. doi:[10.1080/10611860290031868](https://doi.org/10.1080/10611860290031868)
436. Zhang C., Kwan P., Zuo Z., Baum L. The Transport of Antiepileptic Drugs by P-Glycoprotein // *Advanced Drug Delivery Reviews.*– 2012.– V. 64.– N. 10. – P. 930–942. doi: 10.1016/j.addr.2011.12.003
437. Zuberi S.M., Perucca E. A new classification is born. // *Epilepsia.* – 2017, Apr.–58(4).– 511. doi:10.1111/epi.13694
438. Uittenbogaard M., Chiazambello A., Mitochondrial diogenesis a therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases.// *Curr Pharm Des.*–2014.– 20(35).–P.557-559

#### Дополнительная литература

439. Григорьева А.В. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом./ Дорофеева М.Ю., Перминов В.С., Белоусова Е.Д. //Альманах клинической медицины. –2020.– 48 (1).–С.1-6. doi: 10.18786/207205052020
440. Карлов В.А. Динамика эпилептиформной активности, эффективность и переносимость препаратов вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у подростков и взрослых./ Кожокару А.Б., Власов П.Н., Пушкарь Т.Н., Орлова А.С. // *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова* –2020.– 120(7).–С.35-43.
441. Карлов В.А., Илюшенко С.В. Психогенные противозепилептические припадки как общая проблема неврологии и психиатрии.// *Журнал неврологии*

- и психиатрии им. С.С. Корсаков –2020.–120(6).–С.162-166.  
<http://doi.org/10//17116/inevru2020120006162>
442. Малышев С.М. Патогенез фармакорезистентной эпилепсии. / Алексеева Т.М., Хачатрян В.А., Галагудза М.М. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. –2019–11(1).–С.79-87. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.1.79-87>
443. Маслова Н.Н., Скоробогатова В.А.. Комплаенс в эпилептологии: современный взгляд на проблему и стратегии его оптимизации// Эпилепсия и пароксизмальные состояния. –2020 – 12(1). –С.74-81. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1.74-81>
444. Ридер Ф.Л. Эпилепсия и Covid-19; ведение больных и оптимизация противозэпилептической терапии в условиях пандемии. / Лебедева А.В., Мкртчян А.Б. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2020.– 120(10).–С.100-107. <https://doi.org/10/17116/jytrvo202012010110>
445. Epilepsy: a public health imperative. Summary. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/MSD/MER/19.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
446. Faught R.E. Diagnosis to treatment Special issue: 33th International Epilepsy Congress Bangkok, Thailand 22-26 June 2019 // *Epilepsia*.– 2019.–V.60.– Issue S2.– P1-6. <https://doi.org/10.1111/epi.16335>
447. Laia Grau-López \*, Marta Jiménez, Jordi Ciurans, Mireia Gea, Alejandra Fumanal Cynthia Cáceres Roser García-Armengol Juan Luis Becerra Clinical predictors of adverse events during continuous video-EEG monitoring in an epilepsy unit. // *Epilepsy Disorders*.– 2020.– 22 (4).–P. 449-54. doi: 10.1684/epd.2020.1177
448. Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy // *Neurology Publish Ahead of Print NEUROLOGY/2019/984443* doi:10.1212/WNL.0000000000010154
449. Wang I., Bernasconi A., Beruhardy et al MRI essential in epileptology: a review from the ILAE Imagination Task force // *Epilepsy Disorders*.– 2020.– 22 (4).– P. 421-37. doi:10.1684/epd.2020.1174