

ДИНАМИКА КТ-ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕГАБАЛИНОМ

Шершевер А.С., Журавлева М.А., Лаврова С.А.,
Сорокова Е.В., Гребенев Е.А.

Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург

Резюме: изучено влияние прегабалина на состояние КТ-перфузии головного мозга у 28 пациентов (21 мужчина и 7 женщин) в возрасте от 17 до 35 лет (средний возраст $27 \pm 8,18$ лет) с различными формами симптоматической эпилепсии в период 2008-2011 гг. Все пациенты применяли различные противоэпилептические средства. Частота ЭП от 5-17 ($\pm 11,4$) в месяц. До начала применения прегабалина всем пациентам произведена КТ-перфузия головного мозга. На серии КТ головного мозга до и после внутривенного введения 50 мл омнитака 300 и при исследовании КТ-перфузии у 87% больных в височных долях и в кортикальных отделах, вблизи Сильвиевой щели выявлены очаги гипоперфузии со снижением показателей CBV , CBF и пика усиления до уровня значений белого вещества мозга. Асимметрии значений на остальных параметрических картах в данной области в сравнении с контрлатеральным полушарием не определяется. Эти данные совпадали с результатами ЭЭГ. Возможно у больных эпилепсией формируется хроническая ишемия определенных структур головного мозга, особенно на фоне отсутствия эффекта от проводимой ранее терапии ПЭП, что приводит к хронической ишемии головного мозга. Через 30-60 дней после добавления к используемым ПЭП прегабалина отмечено сокращение ЭП у 61,7% пациентов на 78% и прекращения – 38,9%. Выявлена положительная динамика в виде улучшения и нормализации перфузии в височных долях и кортикальных отделах, вблизи Сильвиевой щели в 77%. Эти данные совпадали с результатами ЭЭГ. При повторной КТ-перфузии через 12 мес. эти результаты сохранялись. У пациентов, которые самостоятельно прекратили прием прегабалина, отмечается рецидив ЭП и прежняя картина гипоперфузии. Применение прегабалина способствовало сокращению количества припадков у больных с различными формами симптоматической эпилепсии, что приводило к улучшению перфузии головного мозга.

Ключевые слова: эпилепсия, прегабалин, КТ-перфузия головного мозга.

П рижизненная визуализация структурных морфологических изменений головного мозга у больных, страдающих эпилепсией и эпилептическими синдромами, стала возможной благодаря внедрению в повседневную медицинскую практику нейрорадиологических методов исследования: компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ), которые классифицируются как «структурные» нейровизуализационные методы, а также методы позитронно-эмиссионной и однофотонно-эмиссионной томографии (ПЭТ и ОФЭКТ), получивших название «функциональных» нейровизуализационных методов либо методов функциональной медицинской спектроскопии [1,12,16,23-26,28-32,34,35,37,41].

В настоящее время КТ-перфузия (КТП) является одним из наиболее информативных методов диагностики сосудистых изменений при различных заболеваниях головного мозга. Она позволяет определять локализацию, размеры (объем) и характер очага поражения при исследовании нарушений мозгового кровообращения с точностью 90-100% [27,28,30]. Чувствительность КТП высока уже в первые минуты (часы) после развития неврологического дефицита и составляет 90%, специфичность до 100%. При этом имеется возможность вычисления количественных показателей мозговой перфузии, что может оказать важную роль в выборе адекватной терапии и контроле динамики процесса [2,8,16,22,24]. К настоящему времени, согласно рекомендациям Комиссии по нейровизуализации Международной противоэпилептической лиги (ILAE) (1996), абсолютным показанием к проведению методов нейровизуализации являются любые эпилептические приступы (ЭП). Изучение церебральной гемодинамики (ЦГ) при эпилепсии отражает один из аспектов патогенеза этого заболевания. Состояние ЦГ у больных эпилепсией является одним из факторов, влияющих на различные механизмы обеспечения жизнедеятельности мозга. Теория про-

гессирующей нейронной ишемии была предложена различными авторами как одна из теорий эпилептогенеза коры у пациентов, страдающих хронической сосудистой недостаточностью [1,43,44,53-56,]. ЭП возникает в результате чрезмерных нейронных разрядов, которые могут либо захватывать часть головного мозга, либо распространяться на весь мозг [13]. ЭП протекают с нарушениями различных звеньев мозгового метаболизма оксидантным стрессом, нарушением обмена медиаторных аминокислот, угнетением энергетического обмена [11].

В настоящее время изучение уже известных препаратов с целью расширения спектра их действия при различных патологических состояниях является актуальным. В США и Европе зарегистрирован и применяется при лечении эпилепсии препарат прегабалин (ПГБ). ПГБ является производным гамма-аминомасляной кислоты (5-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота) (ГАМК) [3,5,15,33,36,38,48]. Поэтому препарат, оптимально воздействующий на эпилептогенез, с минимальной нейробиологической токсичностью перспективен в терапии ишемических нарушений мозгового кровообращения, возникающих у больных эпилепсией на фоне прекращения действия противозипилептических препаратов (ПЭП). В доступной литературе имеются единичные сообщения о влиянии ПГБ на показатели сердечной и церебральной гемодинамики. На модели ишемического инсульта установлено, что ПГБ способствует нормализации объемной скорости мозгового кровотока у наркотизированных белых крыс. При определении острой токсичности и раздражающего действия было показано, что комплексное средство прегабалина по токсичности относится к классу практически нетоксичных соединений и не обладает раздражающим действием у животных [10,19,20,37]. ПГБ показал высокую эффективность в лечении эпилепсии. ПГБ имеет высокую аффинность к альфа-2-дельта протеину в центральной нервной системе, связывание с которым приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров в перевозбужденных нейронах. Благодаря снижению высвобождения нейротрансмиттеров ПГБ селективно подавляет возбудимость сети нейронов, причем только при патологических состояниях [9,22,42,46,60,62,64]. В клинических исследованиях ПГБ продемонстрировал антиконвульсантную и анксиолитическую эффективность [38,50,56]. Судя по всему, появление этих эффектов связано с его сродством к альфа 2-дельта субъединице потенциалзависимых кальциевых каналов, которые модулируют поступление ионов кальция в гипертрофированные нейроны с последующим снижением продукции нейротрансмиттеров, таких как глутамат и субстанция P [45,48,49,58,61,63,64, 66-68]. ПГБ является производным ГАМК, а производные ГАМК аминалон, пирацетам, фенотропил и другие, которые применяются при инсульте мозга, инфаркте миокарда, хорошо изучены [6-8]. Применение нейро-

протекторной терапии приводит к нормализации перфузии головного мозга. Подобная лечебная тактика не только предупреждает и отодвигает нежелательные неврологические проявления хронической ишемии головного мозга (ХИГМ), но и существенно улучшает качество жизни пациентов [4,18-21,59].

Цель исследования – изучить влияние прегабалина на динамику перфузии головного мозга у пациентов с симптоматической эпилепсией при отсутствии эффекта от проводимого ранее лечения ПЭП.

Материал и методы

Наблюдались 28 пациентов (21 мужчина и 7 женщин) в возрасте от 17 до 35 лет (средний возраст $27 \pm 8,18$ лет) с различными формами симптоматической эпилепсии в период 2008-2011 гг.

Первая группа состояла из 7 (25,9%) пациентов, у которых в анамнезе отмечена патология беременности и родов у матери; вторая – 5 (14,8%) – заболевания головного мозга, инфекционно-воспалительные; третья – 16 (59,1%) – тяжелая черепно-мозговая травма.

Длительность заболевания и предшествующего лечения до применения ПГБ составляла от 5 до 14 лет ($\pm 7,3$ лет). Все пациенты применяли различные ПЭП: карбамазепин, вальпроаты, топамакс, трилептал, кеппру, клоназепам, радедорм, реланиум, ламиктал. Частота ЭП – 5-17 ($\pm 11,4$) в месяц. Учитывая отсутствие эффекта от перечисленных ПЭП, к базовой терапии в качестве дополнительного препарата был добавлен ПГБ с подбором суточной дозы от 250 до 600 мг. Необходимо отметить, что до начала лечения ПГБ в течение предшествующих трех месяцев и на фоне подбора дозы ПГБ и последующего лечения ПГБ в течение двенадцати месяцев все пациенты антиоксидантной и ноотропной терапии не получали. В соответствии с критериями ВОЗ, лечение ПГБ проводили на основе информированного согласия больных и в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Во всех случаях были проведены общеклинические анализы крови, мочи, коагулограммы и липидограммы, ЭКГ, транскраниальная доплерография сосудов головного мозга, которые не выявили грубых изменений.

Перед началом лечения были выполнены МРТ и КТ на томографах Gyroscan NT5, Tomoscan AVE1 (Philips, Нидерланды) и SOMATOM Sensation Open (Siemens, Германия). По данным структурной МРТ и КТ головного мозга, у всех пациентов были выявлены ишемические очаги различных размеров, соответствующие кровоснабжению интересующих сосудистых бассейнов. ЭЭГ записывали на мультифункциональном комплексе на мультифункциональном комплексе Nicolet Bravo (Nicolet Biomedical Inc., в составе Viasys Healthcare Inc., США). Запись ЭЭГ проводилась каждые 7 дней.

До начала применения ПГБ всем пациентам проведена КТ-перфузия. Методика КТ-перфузии позволяет оценить гемодинамику капиллярного мозгового кровотока по различным параметрам – объем мозго-

вого кровотока (cerebral blood volume, CBV) – общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани. Это понятие включает кровь как в капиллярах, так и в более крупных сосудах – артериях, артериолах, венах и венах. Данный показатель измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества (мл/100 г). Церебральный кровоток (cerebral blood flow, CBF) – скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем ткани мозга за единицу времени. CBF измеряется в миллилитрах крови на 100 г мозгового вещества в минуту (мл/100 г/мин). Среднее время прохождения (mean transit time, MTT) – среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани, измеряется в секундах. Согласно принципу центрального объема, который является общим для всех методов оценки тканевой перфузии, эти параметры связаны соотношением $CBV = CBF \times MTT$ [16].

На серии КТ головного мозга до и после внутривенного введения 50 мл омнипака 300 и при исследовании КТП у 87% больных в височных долях в кортикальных отделах, вблизи Сильвиевой щели выявлены очаги гипоперфузии со снижением показателей CBV, CBF и пика усиления до уровня значений белого вещества мозга. Асимметрии значений на остальных параметрических картах в данной области в сравнении с контралатеральным полушарием не определяется. Эти данные совпадали с результатами ЭЭГ. Можно было сделать предположение, что используемые ранее ПЭП перестали оказывать влияния на мозговое кровообращение [33,34,36,38,39].

Через 30-60 дней после начала лечения ПГБ отмечено урежение ЭП у 61,7% пациентов на 78% и прекращение – 38,9%. Обращало на себя внимание, что пациенты и их родственники в 79% случаев отметили уменьшение тревожности. На ЭЭГ положительная динамика выявлена у 87%. Доза ПГБ – от 250-600 мг/сут. в сочетании с используемыми ранее ПЭП. Всем пациентам через 30-60 дней повторно проведена КТП, которая обнаружила положительную динамику в виде улучшения перфузии в височных долях и кортикальных отделах, вблизи Сильвиевой щели в 77%.

Через 12 мес. на фоне улучшения состояния самостоятельно отменили ПГБ два пациента из I группы и три из II; у них отмечено учащение ЭП, появление ЭА на ЭЭГ. Данные КТП снова выявили очаги гипоперфузии в височных долях и кортикальных отделах, вблизи Сильвиевой щели. У шести пациентов из III группы, у которых отмечалась ремиссия, картина ЭЭГ и КТП оставалась стабильной.

В качестве примера приведены результаты наблюдения пациента I группы З., 18 лет, диагноз: эпилепсия симптоматическая височно-лобно долевая с фокальными и вторично генерализованными припадками. Болен с 14 лет. На фоне приема Депакин хроно 1000 мг + топамакс 200 мг в сутки частота ЭП 5-7 в неделю. На ЭЭГ от 31.07.09 г. – короткие единичные острые волны (ОВ) в левой лобно-центральной обла-

сти. КТП от 31.07.09 г.: очаговые изменения перфузии в кортикальных отделах правой височной доли в виде очагов снижения скорости и объема кровотока. Остальные параметры перфузии головного мозга без явных очаговых изменений (см. рис. 1 А, Б). Подбор дозы начинали с постепенной отмены топамакса, снижения дозы депакина и добавления ПГБ. На ЭЭГ от 18.08.09 г. зарегистрированы аналогичные вспышки ОВ. Депакин хроно 500 + прегабалин 300 мг способствовали урежению ЭП до 3-4 в неделю и снижению тревожности. ЭЭГ от 09.10.09. ЭА не выявила. На фоне приема депакина хроно 300 + прегабалина 450 мг КТП зафиксировала нормализацию мозгового кровотока в виде исчезновения очагов гипоперфузии в кортикальных отделах правой височной доли (см. рис. 2 А, Б). Контроль через 6 мес. ЭП 1-2 в три месяца. На ЭЭГ и КТП от 5.03.10 г. сохраняется положительная динамика.

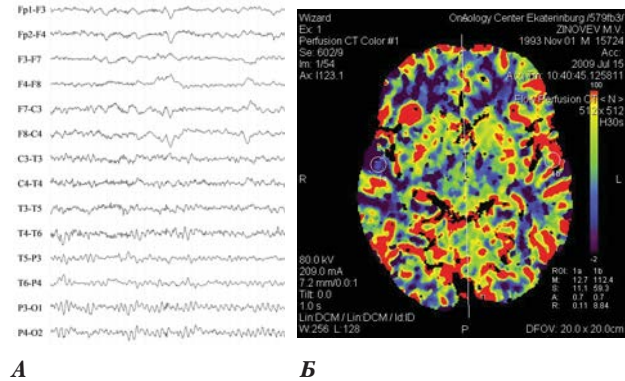


Рисунок 1. Пациент 3, 18 лет. **А.** ЭЭГ от 31.07.09 г.: короткие вспышки острых волн в лобно-центральных областях. **Б.** КТП от 31.07.09 г. очаговые изменения перфузии в кортикальных отделах правой височной доле в виде очагов снижения скорости и объема кровотока. Остальные параметры перфузии головного мозга без явных очаговых изменений.

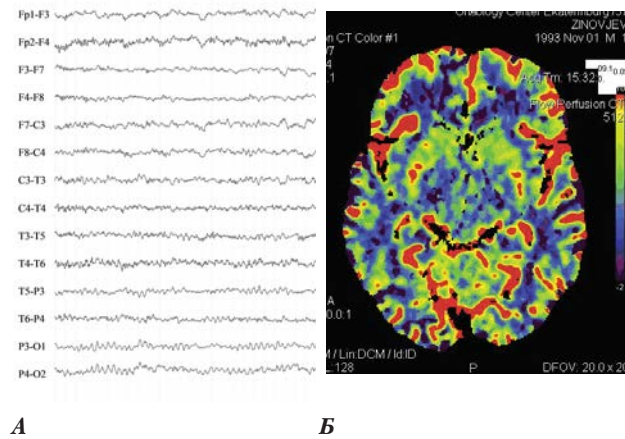


Рисунок 2. Пациент 3, 18 лет. **А.** ЭЭГ от 09.10.09 г.: ЭА не выявлено. **Б.** КТ-перфузия: нормализация мозгового кровотока в виде исчезновения очагов гипоперфузии в кортикальных отделах правой височной доли.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2012 Издательство ИРБИС. Все права охраняются. This article has been downloaded from <http://www.epilepsia.su>. Not for commercial use. To order the reprints please send request on info@irbis-1.ru. Copyright © 2012 IRBIS Publishing House. All rights reserved.

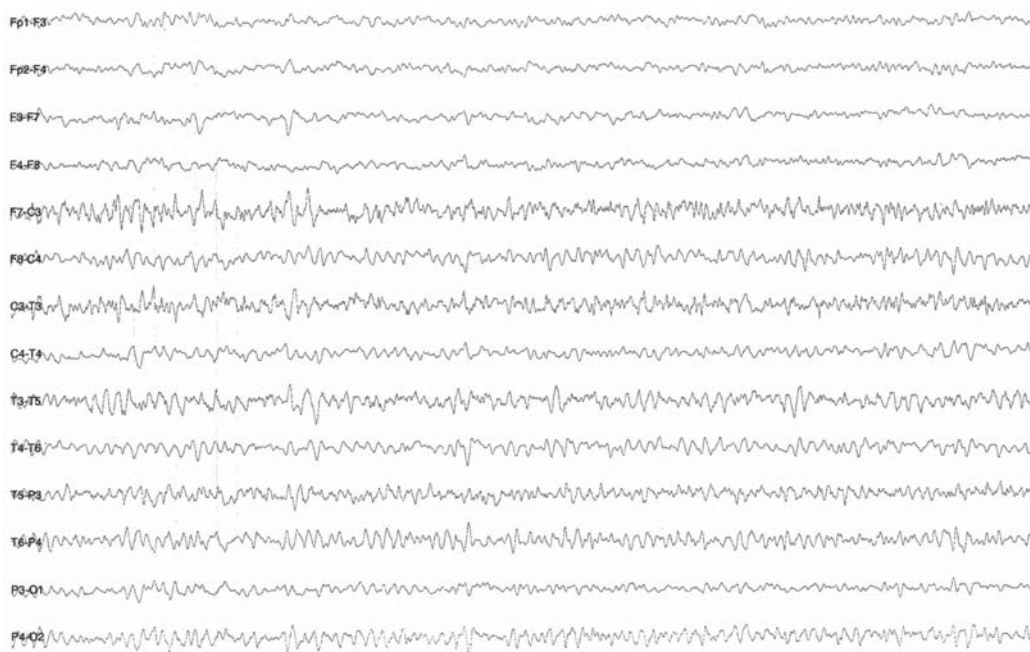
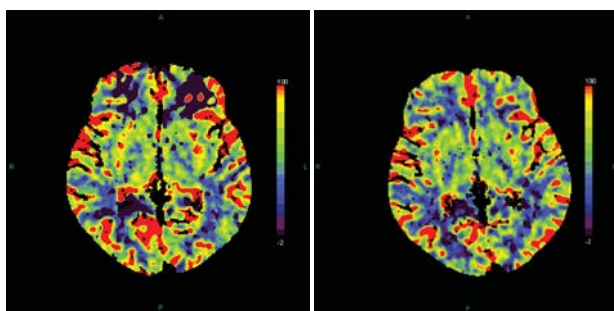


Рисунок 3. Пациент С., 27 лет. ЭЭГ от 25.01.2010 г.: эпилептической активности не выявлено.

В качестве следующего примера приведены результаты наблюдения пациента II группы С., 27 лет, диагноз: эпилепсия височно-лобно долевая, симптоматическая с фокальными и вторично генерализованными припадками. В 14 лет перенес менингит. ЭП с 17 лет – до 5 раз в месяц. На ЭЭГ от 25.01.2010 г. ЭА не выявлено (см. рис. 3). Назначен конвулекс 2000, ламиктал 300. КТП от 25.01.2010 г. представлена на рисунке 4 А: зафиксированы очаговые изменения перфузии в лобных долях и задне-медиальных отделах правой височной доли в виде участков снижения скорости (см. рис. 4 Б) и объема кровотока, увеличения остаточной перфузии. Начато лечение: снижена доза конвулекса и добавлен прегабалин 75 мг. На 18.02.2010 г. пациент принимал прегабалин 450 мг + конвулекс 1000 мг. ЭП не отмечались, снизилась тревожность. На ЭЭГ от 18.02. 2010 г. ЭА не выявлено (см. рис. 5). На ЭЭГ от 18.03.2010 г. ЭА не выявлено, ре-

миссия (см. рис. 6). КТП от 18.02.2010 г. зарегистрировала очаг небольшого повышения сосудистой проницаемости в кортикальных отделах правой лобной доли, без изменения в этой зоне остальных параметров перфузии, а также исчезновение очага повышенной проницаемости в правой лобной доле и параметрические карты сосудистой проницаемости. Назначен прегабалин 450 мг + конвулекс 500 мг. (см. рис. 7 А, Б, В).

В качестве третьего примера приведены результаты наблюдения пациента III группы Г., 29 лет, диагноз: «Эпилепсия височно-лобно долевая, симптоматическая». Серийное течение фокальных и вторично-генерализованных ЭП – 11-17 в месяц. В анамнезе тяжелая ЧМТ. Удаление субдуральной гематомы – в 1992 г. ЭП с 1995 г. Принимал депакин хроно 1500 мг + финлепсин хроно – 1200 мг. ЭЭГ от 24.12.09 г.: фон, замедление справа (см. рис. 8 А).



А

Б

Рисунок 4. Пациент С., 27 л. КТ-перфузия от 25.01.2010 г.: очаговые изменения в перфузии в лобных долях и задне-медиальных отделах правой височной доли в виде участков снижения скорости **А** и объема кровотока, увеличения остаточной перфузии **Б**.

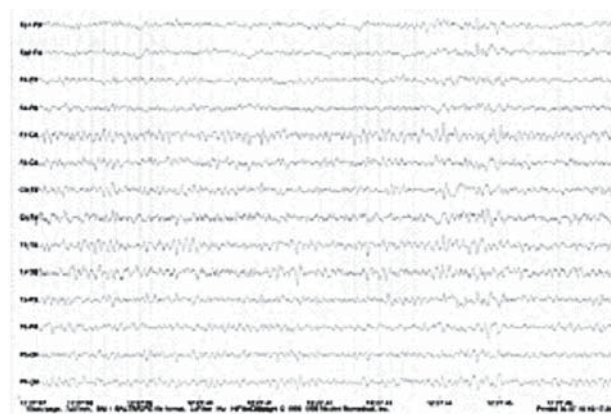


Рисунок 5. Пациент С., 27 лет. ЭЭГ от 18.02. 2010 г.: эпилептической активности не выявлено.

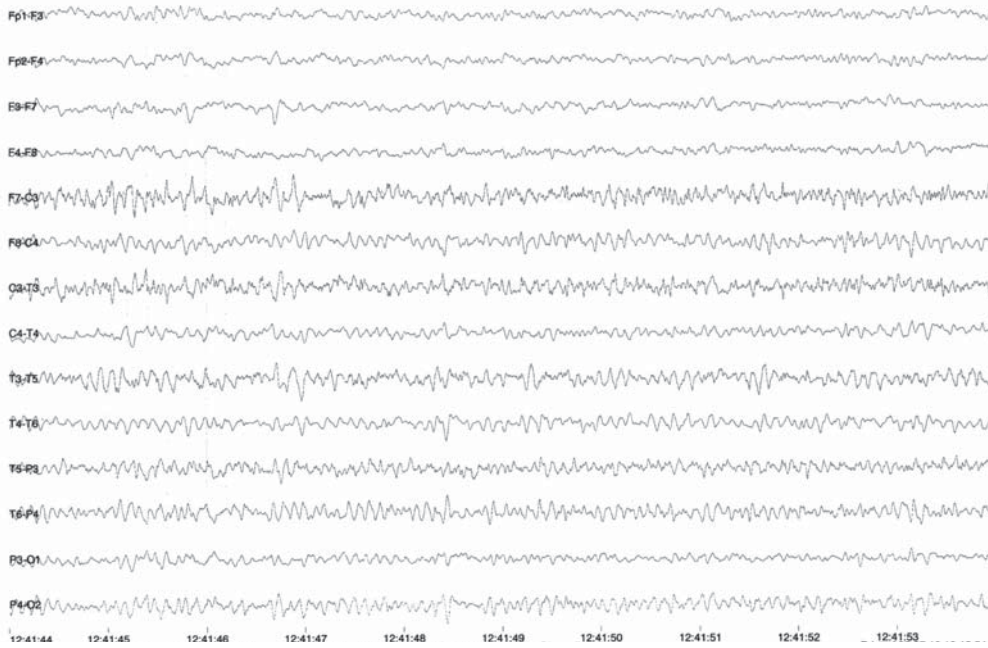


Рисунок 6. Пациент С., 27 лет. ЭЭГ от 18.03. 2010 г.: эпилептической активности не выявлено. Ремиссия.

КТ 24.12.09 г.: в правой височно-теменной области зона обширных рубцовых кистозно-глиозных изменений (см. рис. 8 Б), КТП очаг умеренно повышенной проницаемости размером 13 мм по заднемедиальному краю ликворной кисты, без изменения остальных параметров перфузии (см. рис. 8 В). Начата те-

рапия с добавлением прегабалина и уменьшения базовой терапии: прегабалин 150 мг + депакин хроно 1000 мг + финлепсин хроно 1000 мг. ЭЭГ и КТП от 05.02.10 г. – после подбора дозы депакин хроно 500 + прегабалин 600. ЭП – 2-3 в месяц. Зафиксировано увеличение альфа-индекса, сохраняется увеличение

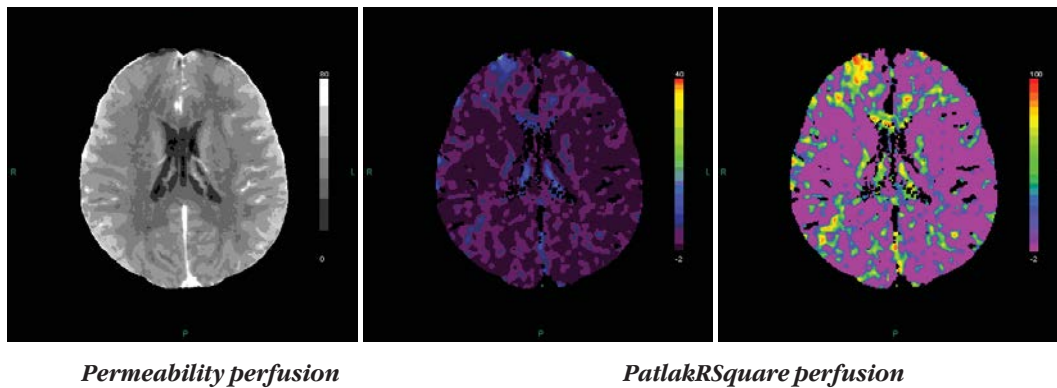


Рисунок 7. Пациент С., 27 лет. КТ-перфузия от 18.02.2010 г.: очаг повышенной проницаемости в правой лобной доле.

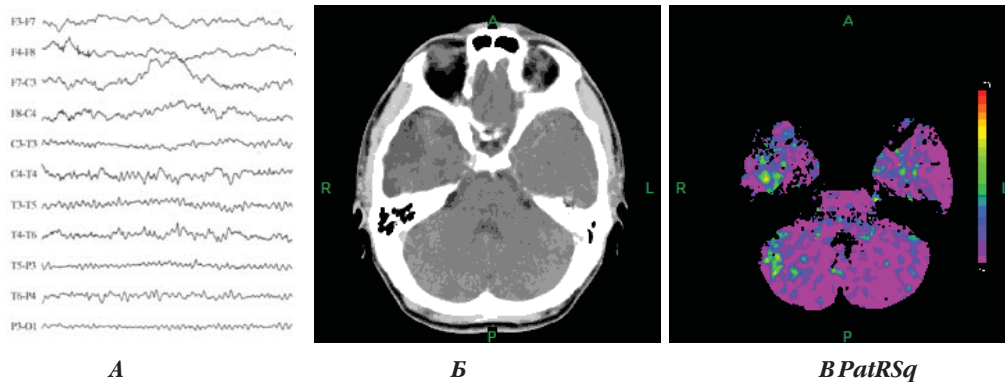


Рисунок 8. Пациент С., 27 лет. А. ЭЭГ от 24.12.09 г.: замедление справа. Б. КТ-перфузия 24.12.09 г. – в правой височно-теменной области зона обширных рубцовых кистозно-глиозных изменений. В. КТ-перфузия очаг умеренно-повышенной проницаемости размером 13 мм по заднемедиальному краю ликворной кисты, без изменения остальных параметров перфузии.

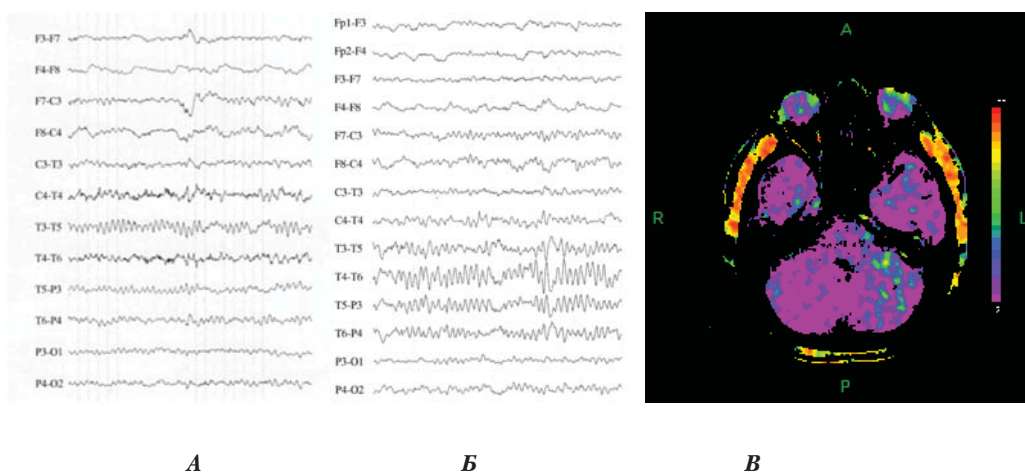


Рисунок 9. Пациент С., 27 лет. **А.** ЭЭГ от 05.02.2010 г.: острая волна в лобно-височных областях. **Б.** увеличение альфа-индекса. Сохраняется увеличение синхронизации. Очень редко острая-медленная волна в височных отведениях. **В.** Нормализация значений повышенной проницаемости по заднемедиальному краю кисты в правой височной доле.

синхронизации, очень редкие ОВ-МВ в височных долях. Нормализация значений повышенной проницаемости по заднемедиальному краю кисты в правой височной доле (см. рис. 9 А, Б, В).

В качестве очередного примера приведены результаты наблюдения пациента III группы Н., 36 лет, диагноз: «Эпилепсия височно-лобно долевая, симптоматическая с фокальными и вторично генерализованными припадками 8-12 в месяц». В анамнезе ЧМТ в 2001 г. ЭП с 2004 г. Принимает конвулекс 1000 мг + финлепсин 1000 мг + топамакс 300 мг. На ЭЭГ от 04.02.10 г. зафиксирована выраженная непрерывно регистрирующая ЭА в виде билатерально синхронных разрядов ОВ и ОВ-МВ с преобладанием в лобно-височных областях (см. рис. 10 А). КТ и КТП от 04.02.10 г.: в левой лобно-височно-теменной области зона обширных рубцово-атрофических, кистозно-глиозных изменений (см. рис. 10 Б) с участками ги-

по- и аперфузии в проекции выявленных изменений. Аналогичный по структуре участок в заднелобной области справа. Изменения сосудистой проницаемости не выявлено. В остальных отделах очагового изменения параметров перфузии и проницаемости не выявлено (см. рис. 10 В). На фоне приема прегабалина 450 мг + топамакса 200 мг сохраняются ЭП 3-5, произведена запись ЭЭГ (15.04.10 г.): редкие ОВ в правой лобно-височной области (см. рис. 11 А). КТП (15.04.10 г.): показатели мозгового кровотока и проницаемости в зоне рубцово-атрофических изменений в обоих полушариях мозга без динамики (см. рис. 12 Б, В). Клинически и по ЭЭГ положительная динамика. При дальнейшем приеме прегабалина 525 мг + топамакса 150 мг ЭП – 2-3 в месяц. ЭЭГ по сравнению с ЭЭГ от 15.04.10 г. без динамики (см. рис. 11 А). КТП (12.12.2009 г.): небольшое диффузное повышение сосудистой проницаемости (Permp) в базальных

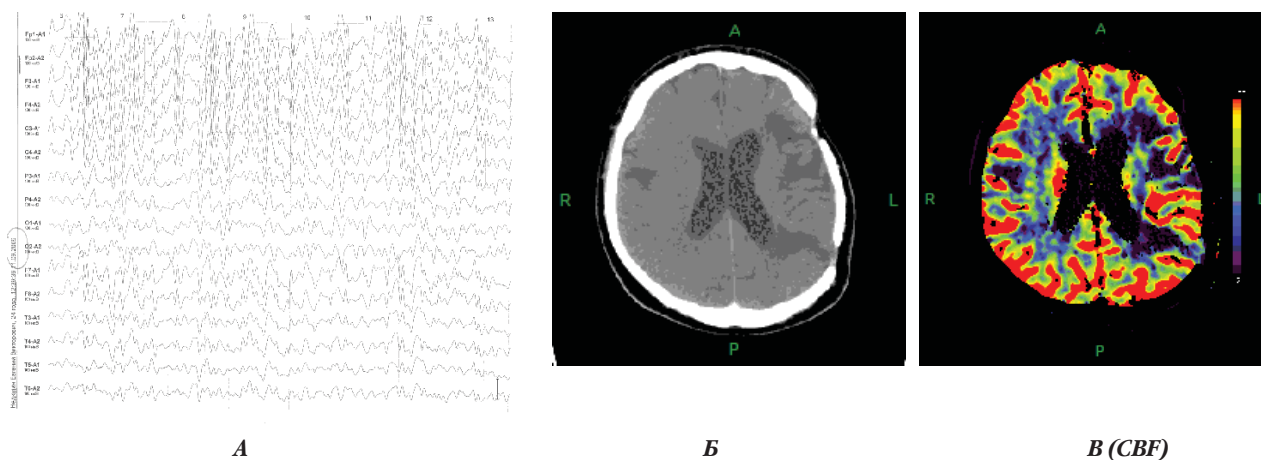
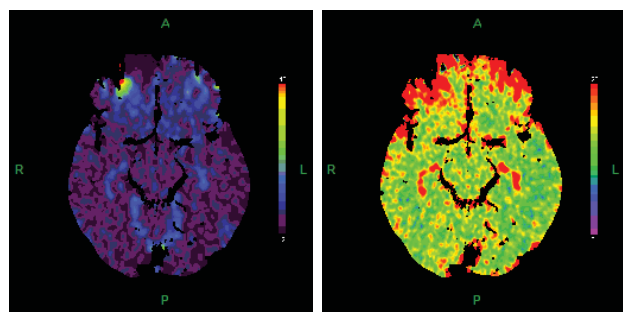


Рисунок 10. Пациент Н., 36 лет. **А.** ЭЭГ от 04.02.10 г.: выраженная непрерывно регистрирующаяся ЭА в виде билатерально синхронных разрядов острая волна и острая-медленная волна с преобладанием в лобно-височных областях. **Б.** КТ-перфузия в левой лобно-височно-теменной области – зона обширных рубцово-атрофических, кистозно-глиозных изменений. **В.** КТ-перфузия с участками гипо- и аперфузии в проекции выявленных изменений. Аналогичный по структуре участок в заднелобной области справа. Изменения сосудистой проницаемости не выявлено. В остальных отделах очагового изменения параметров перфузии и проницаемости не выявлено.



A (PermP)

B (ResP)

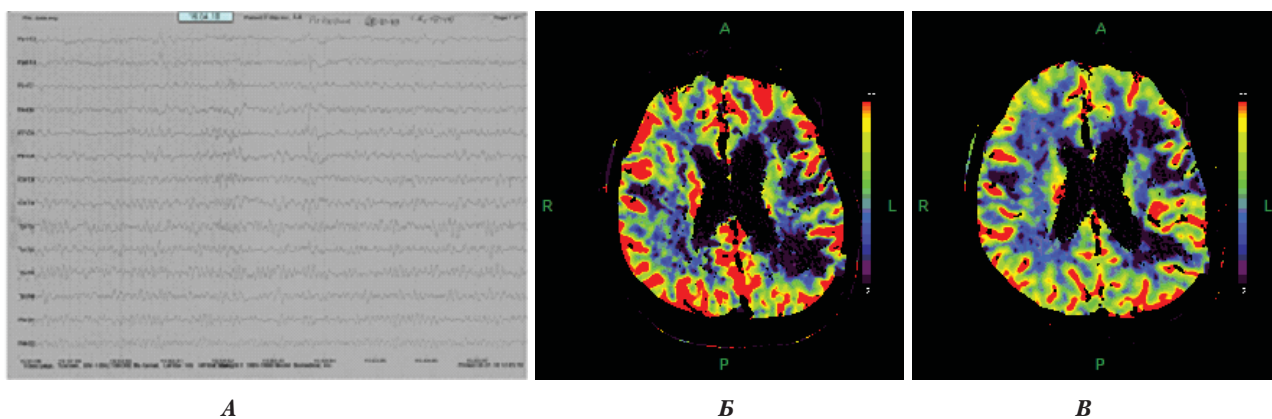
Рисунок 11. Пациент Н., 36 лет. **А.** КТ-перфузия от 12.12.2009 г.: небольшое диффузное повышение сосудистой проницаемости (PermP) в базальных отделах лобных долей с наличием очага более высоких значений в правой лобной доле. В этой же области с двух сторон повышение остаточной перфузии (ResP), преимущественно в кортикальных отделах, больше справа.

отделах лобных долей с наличием очага более высоких значений в правой лобной доле. В этой же области с двух сторон зафиксировано повышение остаточной перфузии (ResP), преимущественно в корти-

кальных отделах, больше справа (см. рис. 12 А, Б). Через 9 мес. после постоянного наблюдения частота ЭП – 1-2 в месяц, значительное снижение тревожности. На ЭЭГ от 15.01.2010 г. – замедление БЭА в лобно- височных областях билатерально синхронно. На КТП от 21.01.10 – нормализация всех ранее выявленных очаговых изменений перфузии в базальных отделах лобных долей (см. рис. 13 А, Б). В проекции белого вещества базальных отделов лобных долей – двустороннее снижение объема (CBV) и скорости (CBF) кровотока, также больше справа, нормализация перфузии (см. рис. 14 А, Б, В, Г).

Результаты и их обсуждение

Характеристика пациентов. Длительность заболевания и предшествующего лечения – в среднем 7,3 лет. Назначенная терапия ПЭП на протяжении этого времени не менялась. Частота ЭП – в среднем 11,4 в месяц. Уже этот факт должен был насторожить врачей в плане формирования фармакорезистентной эпилепсии и возможной необходимости консультации нейрохирурга-эпилептолога для решения вопроса о хирургическом лечении [31]. Рекомендации NICE указывают на обоснованность применения

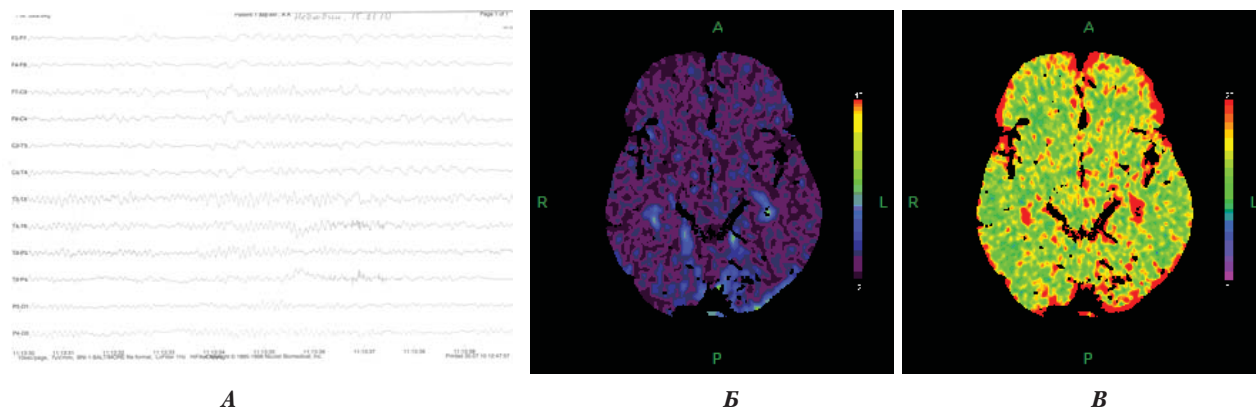


A

Б

В

Рисунок 12. Пациент Н., 36 лет. **А.** ЭЭГ от 15.04.10 г.: редкие острые волны в правой лобно-височной области. **Б, В.** КТ-перфузия от 15.04.10 г.: показатели мозгового кровотока в зоне рубцово-атрофических изменений в обоих полушариях мозга без динамики.



A

Б

В

Рисунок 13. Пациент Н., 36 лет. **А.** ЭЭГ от 15.01.2010 г.: замедление биоэлектрической активности в лобно-височных областях билатерально синхронно. **Б, В.** КТ-перфузия от 21.01.10 г.: нормализация всех ранее выявленных очаговых изменений перфузии в базальных отделах лобных долей.

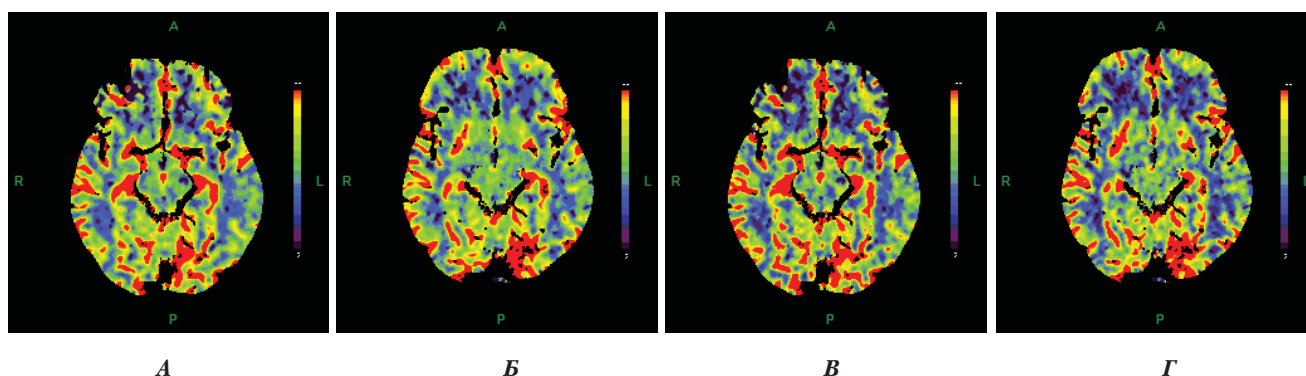


Рисунок 14. Пациент Н., 36 лет. КТ-перфузия от 21.01.10 г.: в проекции белого вещества базальных отделов лобных долей двустороннее снижение объема. **А, Б.** CBV и скорости. **В, Г.** CBF кровотока, также больше справа, нормализация перфузии.

новых ПЭП в следующих случаях: использование более старого препарата не будет иметь преимуществ, применение более старого препарата противопоказано из-за возможных взаимодействий с другими агентами, имеется предшествовавший отрицательный опыт использования этих препаратов или указания на их плохую переносимость, лечение женщины детородного возраста NICE, 2006.

По данным КТП головного мозга, у всех пациентов были выявлены ишемические очаги различных размеров, соответствующие кровоснабжению интересующих сосудистых бассейнов. В I группе у 4 (51,1%) пациентов были обнаружены субкортикальные ишемические очаги (очаги снижения кровотока) средних размеров, в верхнем отделе лобной и теменной долей слева, у 2 — в левой теменно-височной области больших размеров и у 2 — малые в области базальных ганглиев слева. Во II группе у 3 (36,4%) пациентов выявлены очаги ишемии (снижения кровотока) справа средних размеров и слева малых размеров (36,4%) в подкорковых ядрах, в двух случаях — ишемические очаги (гипоперфузии) больших размеров в правой и левой теменных долях соответственно. У одного пациента при проведении первичного исследования КТП очагов выявлено не было. В III группе у 14 (87,5%) пациентов выявлены очаги гипоперфузии в зоне обширных рубцово-атрофических изменений.

Наше исследование показало, что у больных эпилепсией формируется хроническая ишемия определенных структур головного мозга, особенно на фоне отсутствия эффекта от проводимой ранее терапии ПЭП. Ишемические нарушения рассматриваются как следствие сложных и длительных процессов снижения локальной перфузии. Вследствие высокой потребности ткани головного мозга в кислороде и глю-

козе нарушение перфузии ведет к нарушению субстратов и при этом имеет место накопление токсичных метаболитов, что приводит к перевозбуждению нейронов [21]. Таким образом, можно предположить, что ПГБ, включенный в схему терапии лечения больных эпилепсией, обладает нейропротекцией, которая позволила добиться положительных результатов в политерапевтическом режиме и продолжение этого режима также является оправданным выбором лечения.

Выводы

Представленное исследование показало, что пациенты с различными формами эпилепсии имеют нарушение перфузии в определенных структурах головного мозга. Можно сделать предположение, что используемые ранее в течение длительного времени ПЭП не оказывали существенного влияния на течение эпилептического процесса, что способствовало нарастанию хронической ишемии головного мозга. Через 30-60 дней после добавления и подбора дозы ПГБ отмечено уменьшение ЭП у 61,7% пациентов на 78% и прекращение у 38,9% пациентов. Прослеживается положительная динамика в виде улучшения и нормализации перфузии в височных долях и кортикальных отделах, вблизи Сильвиевой щели у 77%, улучшение ЭЭГ отмечено у 87% пациентов. Положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдений более 12 мес. Обследование больных эпилепсией должно включать в себя методы нейровизуализации (КТП), что помогает выявить не только структурно морфологические изменения в паренхиме головного мозга, но и оценить нарушения мозговой гемодинамики, коррекция которых возможна при правильно подобранном ПЭП.

Литература:

1. Ананьева Н.И., Торопова Е.В., Гусакова В.Н., Ракова Т.М., Мандал В. Состояние церебральной гемодинамики у больных височнодолевой эпилепсией. Невский радиологический форум «Из будущего в настоящее», материалы форума. СПб. 2003; 33 с.
2. Бенцион Д.Л., Демидов С.М., Шершевер А.С. Варианты адьювантного лечения больных с мультиформной глиобластомой. Уральский медицинский журнал. 2010; 12 (77): 91-96.
3. Бондаренко И.И. Опыт использования антиконвульсанта прегабалина в качестве вспомогательного средства у больных с парциальной формой эпилепсии с полиморфными приступами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008; 108 (10): 73-74.

4. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Винецкий Я.Я. и др. Опыт использования кортексина в амбулаторной неврологической практике у больных с хроническими цереброваскулярными нарушениями. Журн. неврол. и психиатр. 2006; 5: 25-30.
5. Бурд С.Г., Крикова Е.В., Бадалян О.Л., Чуканова А.С., Авакян Г.Г. Прегабалин в политерапии парциальной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 109 (7): 96-98.
6. Верлан Н.В. Клинико-фармакологический анализ состояния системы глутатиона при церебральной ишемии: автореф. дис. докт. мед. наук. М. 2008; 48 с.
7. Воронина Т.А. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т.А. Воронина, Р.У. Островская. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М. 2000; 153-158.
8. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. М. 2001; 328 с.
9. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М. 2007; 32-55.
10. Долгова Н.Ю. Влияние прегабалина на сердечно-сосудистую систему: дисс. канд. мед. наук. Курск. 2009; 112 с.
11. Дубенко А.Е., Литовченко Т.А. Концепция патогенетической терапии эпилепсии восстанавливающими энергетический обмен препаратами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002; 102 (7): 25-31.
12. Журавлева М.А., Шершевер А.С., Гребенев Е.А. Перфузионная компьютерная томография в оценке результатов комбинированного лечения злокачественных глиом головного мозга. Материалы IV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2010». Москва, 25-27 мая. 2010; 157-158.
13. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. М. 2002; 415 с.
14. Ивашев М.Н. Лекции по фармакотерапии: в 2 т. Пятигорск. 2008. 296 с.
15. Киссин М.Я., Бондаренко И.И. Прегабалин и Аллразолам в лечении генерализованного тревожного расстройства у больных с парциальной эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2: 17-24. 2010; 2: 17-24.
16. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Пьяных О.С., Фадеев Л.М. Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии. Медицинская визуализация. 2007; 2: 70-81.
17. Лаврова С.А., Шершевер А.С. Особенности ЭЭГ у пациентов с опухольями головного мозга и симптоматической эпилепсией при использовании препарата прегабалин. Поленовские чтения. Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции. СПб. 17-19 апреля. 2012; 250-251.
18. Левин О.С., Сагова М.М. Кортиксин в комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Кортиксин — пятилетний опыт отечественной неврологии. СПб. 2006; 89-98.
19. Меркушенкова О.В., Тюренков И.Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов / И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова. Волгоград. 2008; 203 с.
20. Меркушенкова О.В. Спектр психотропного действия новых производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот, имеющих сходные ароматические и гетероциклические заместители: автореф. дисс. канд. мед. наук. Волгоград. 2009; 24 с.
21. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия / Под ред. М. Бера; пер. с англ. В.П. Зыкова, П.Р. Камчатнова. М. 2011; 429 с.
22. Одинак М.М. Оценка перфузионных нарушений в области обратимой ишемии при инсульте / М.М. Одинак, В.А. Фокин, И.А. Вознок и др. Вестник Российской Военно-медицинской академии. СПб. 2007; 1 (17): 384-385.
23. Одинак М.М. Ранняя нейровизуализационная диагностика как фактор оптимизации оказания специализированной медицинской помощи при острых нарушениях мозгового кровообращения / М.М. Одинак, В.А. Фокин, С.Ю. Голохвастов и др. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2007; 2 (1): 76 с.
24. Савченко Е.А., Евтушенко С.К., Середено Е.В. и др. Возможности нейрофункционального исследования головного мозга с использованием динамической перфузионной спиральной компьютерной томографии. Международнійвеснікмедичіні. 2008; 1-2: 54-58.
25. Труфанов Г.Е. Возможности диффузионно- и перфузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в острой стадии / Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин, И.В. Пьянов. Сборник научных трудов Юбилейной конференции «Современная лучевая диагностика в многопрофильном лечебном учреждении», посвященной 75-летию кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии. СПб. 2004; 222-224.
26. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Пьянов И.В. Диффузионно- и перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография при нарушении мозгового кровообращения по ишемическому типу в острой стадии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004; 2: 26-30.
27. Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика внутричерепных кровоизлияний / Г.Е. Труфанов, Т.Е. Рамешвили, В.А. Фокин. СПб. 2007; 302 с.
28. Труфанов Г.Е. Магнитно-резонансная томография (руководство для врачей). Под ред. Г.Е. Труфанова, В.А. Фокина. СПб. 2007; 688 с.
29. Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика: учебник / Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин и др.; под общ. ред. Г.Е. Труфанова. М. 2007; 416 с.
30. Фокин В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта: учебное пособие. СПб. 2008. 69 с.
31. Шершевер А.С. Хирургическое лечение эпилепсии. Екатеринбург. 2005. 164 с.
32. Шершевер А.С., Лаврова С.А., Гриб А.В., Телегин А.В., Гребенев Е.А. Использование однофотонного эмиссионного компьютерного томографа в диагностике эпилепсии. Медицинская визуализация, специальный выпуск (рецензируемый) Всероссийского национального конгресса лучевых диагно-
- стов и терапевтов «Радиология 2010». Москва, 25-28 мая. 2010; 512-513.
33. Шершевер А.С., Лаврова С.А., Бенцион Д.Л., Миронова Ю.А., Махнев В.В., Сорокова Е.В., Агафонова М.К. «Лирика (Прегабалин) в лечении пациентов с глиальными опухолями головного мозга и эпилептическими припадками после оперативного лечения на фоне проведения лучевой терапии. Поленовские чтения. Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти И.Я. Раздольского, И.С. Васкина, А.В. Бондарчука. Санкт-Петербург, 6-10 апреля 2010 г., 2010; 298.
34. Шершевер А.С., Журавлева М.А., Лаврова С.А., Гребенев Е.А., Сорокова Е.В. Использование КТ перфузии для оценки влияния противозипелитического препарата прегабалин (Лирика) на мозговое кровообращение. Материалы IV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2010», Москва, 25-27 мая. 2010; 512-513.
35. Шершевер А.С., Лаврова С.А., Гриб А.В., Телегин А.В., Гребенев Е.А. Использование однофотонного эмиссионного компьютерного томографа в диагностике эпилепсии. Медицинская визуализация. Специальный выпуск (рецензируемый) Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2010», Москва, 25-27 мая. 2010; 512-513.
36. Шершевер А.С., Лаврова С.А., Бенцион Д.Л., Миронова Ю.А., Махнев В.В., Фиалко Н.В., Дугинова О.Ф. Тактика лечения пациентов с глиальными опухолями головного мозга и эпилептическими припадками после оперативного лечения на фоне проведения лучевой терапии с использованием противозипелитического препарата Лирика (Прегабалин). Материалы XIX Свердловской областной конференции онкологов, посвященной 80-летию онкологической службы Свердловской области. 9-10 декабря 2010; 185-186.
37. Шершевер А.С., Журавлева М.А., Лаврова С.А., Гребенев Е.А. Динамика мозгового кровообращения у больных эпилепсией на фоне применения прегабалина по данным КТ перфузии. Поленовские чтения. Материалы X юбилейной Всероссийской научно-практической конференции 19-22 апреля, СПб. 2011; 417 с.
38. Шершевер А.С., Бенцион Д.Л., Лаврова С.А., Лазарев А.Ю., Махнев В.В., Миронова Ю.А., Сорокова Е.В. Опыт применения антиконвульсанта прегабалина у больных с глиомами головного мозга и парциальными эпилептическими припадками после оперативного лечения во время проведения лучевой терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3 (1):10-16.
39. Шершевер А.С., Журавлева М.А., Лаврова С.А., Гребенев Е.А., Сорокова Е.В. Влияние прегабалина на мозговое кровообращение у больных симптоматической эпилепсией по данным КТ перфузии. Актуальные вопросы эпилептологии. Уральская конференция по эпилептологии. Материалы конференции. Санаторий «Юбилейный» 30 марта 1 апреля. 2012; 27-28.
40. Шершевер А.С., Лаврова С.А., Бенцион

- Д.Л., Миронова Ю.А., Махнев В.В., Сорокова Е.В. Тактика ведения больных с глиальными опухолями и эпилептическими припадками после оперативного лечения на фоне проведения лучевой терапии. Поленовские чтения. Материалы XI всероссийской научно-практической конференции. 17-19 апреля, СПб. 2012; 277 с.
41. Фокин В.А., Окользин А.В., Базилович С.Н. Метаболические нарушения в эпилептическом очаге в зависимости от течения эпилепсии по данным магнитно-резонансной спектроскопии. Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль, 2006; 537 с.
 42. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. Боль. 2008; 3: 24-32.
 43. Пенфилд У., Эрикссон Т. Эпилепсия и мозговая локализация. 1949. 451с.
 44. Пенфилд У., Джаспер Г. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека. М., 1958. 482 с.
 45. Arroyo S., Anhut H., Kugler A.R. et al. Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004; 45: 20-7.
 46. Attal N., Cruccu G., Haanpaan M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology*. 2006; 13: 1153-1169.
 47. Beydoun A., Uthman B.M., Kugler A.R. et al. Pregabalin 1008-009 Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology*. 2005; 64: 475-80.
 48. Dooley D.J., Mieske C.A., Borosky S.A. Inhibition of K⁺-evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neurosci. Lett.* 2000; 280: 107-10.
 49. Dooley D.J., Donovan C.M., Pugsley T.A. Stimulus-dependent modulation of [3H] norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 295: 1086-93.
 50. Dworkin R.H., Corbin A.E., Young J.P. et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-83.
 51. Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23: 240-9.
 52. Fink K., Dooley D.J., Meder W.P. et al. Inhibition of neuronal Ca²⁺ influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42: 229-36.
 53. Penfield W., Erickson T.C. *Epilepsy and cerebral localization*. Springfield: Charles C. Thomas. 1941. 623 p.
 54. Penfield W. Temporal lobe epilepsy. *Brit. J. Surg.* 1954; 41 (168): 337-343.
 55. Penfield W., Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little Brown. 1954. 854 p.
 56. Penfield W., Flanigin H. Surgical therapy of temporal lobe seizures. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 1950; 64 (4): 491-500.
 57. Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23: 240-9.
 58. Fink K., Dooley D.J., Meder W.P. et al. Inhibition of neuronal Ca²⁺ influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42: 229-36.
 59. French J.A., Kugler A.R., Robbins J.L. et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60: 1631-7.
 60. Freynhagen R., Strojek K., Griesing T., Whalen E., Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005; 115: 254-263.
 61. Lesser H., Sharma U., La Moreaux L., Poole R.M. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2004; 63: 2104-2110.
 62. Lozsadi D., Hemming K., Marson A.G. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 1: CD005612.20.
 63. Maneuf Y.P., Hughes J., McKnight A.T. Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K⁺-evoked release of [3H] glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices. *Pain* 2001; 93: 191-6.
 64. Pande A.C., Feltner D.E., Jefferson J.W. et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *Clin. Psychopharmacol.* 2004; 24: 141-149.
 65. Pohl R.B., Feltner D.E., Fieve R.R., Pande A.C. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25: 151-8.
 66. Richter R.W., Portenoy R., Sharma U. et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2005; 6: 53-60.
 67. Rosenstock J., Tuchman M, La Moreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004; 110: 28-38.
 68. Sabatowski R., Galvez R., Cherry D.A. et al. 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2004; 109: 26-35.

KT-PERFUSION DYNAMICS OF A BRAIN AT PATIENTS WITH SYMPTOMATIC EPILEPSY AT TREATMENT WITH PREGABALIN

Shershever A.S., Zhuravlyov M.A., Lavrova S.A., Sorokov E.V., Grebenev E.A.

Sverdlovsk regional oncology dispensary, Yekaterinburg

Abstract: influence of Pregabalin on brain KT-perfusion condition at 28 patients (21 men and 7 women) at the age from 17 till 35 years (middle age 27±8,18 years) with various forms of symptomatic epilepsy during the period 2008-2011gg is studied. All patients applied various antiepileptic means. Frequency of EP from 5-17 (±11,4) in a month. Prior to the beginning of application Pregabalin to all patients KT-perfuse of a brain is made. On a brain KT series before intravenous introduction of 50 ml Omnipac 300 and at KT-perfusion research at 87 % of patients in temporal shares and in cortical departments, near Sylvie's crack are revealed the hipoperfusion centers with decrease in indicators of CBV, CBF and strengthening peak to level of values of white substance of a brain. Asymmetries of values on other parametrical cards in the field in comparison with a counterlateral hemisphere aren't defined. These data coincided with results of EEG. Probably at patients with epilepsy chronic ischemia of certain structures of a brain, especially against absence of effect from PEP carried out before therapy that leads to chronic ischemia of a brain is formed. In 30-60 days, after addition to used PEP Pregabalin EP reduction at 61,7 % of patients for 78 % and the termination – 38,9 % is noted. Positive dynamics in the form of improvement and perfusion normalization in temporal shares and cortical departments, near Sylvie's crack in 77 % is revealed. These data coincided with results of EEG. At repeated KT perfusion in 12 months these results remained. Patients who independently stopped reception Pregabalin recurrence of EP and a former picture of a hipoperfusionis noted. Application of Pregabalin promoted reduction of quantity of attacks of patients with various forms of symptomatic epilepsy that led to improvement of a perfusion of a brain.

Key words: *epilepsy, Pregabalin, KT-brain perfusion.*