

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния»
и Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Противозпилептическая Лига

РАН

РАН

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ТРАНСФОРМАЦИИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ. СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ВОЗМОЖНОСТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Авакян Г.Н., Авакян Г.Г.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

В эксперименте на примере препаратов вальпроевой кислоты выявлены детерминантные и доминантные структуры эпилептической системы: детерминантная структура – гипоталамус, ответственная за формирование вторично-генерализованных приступов; далее по значимости и иерархической сопоставимости доминантные структуры – контралатеральный, ипсилатеральный гиппокамп и контралатеральная кора. Выявлена соподчиненность структур и трансформации патологической эпилептической системы. Показаны преимущества лекарственной формы «микрoгранулы» Депакин Хроносфера и эффективность применения препарата для лечения детей, подростков, взрослых и пожилых больных эпилепсией. Результаты экспериментальных исследований Нано-Феназепам обосновывают перспективность его дальнейшей разработки в качестве противоэпилептического средства купирования вторично-генерализованных приступов и профилактики эпилептического статуса. Для оптимизации хирургического лечения фармакорезистентных эпилепсий необходимо применение малоинвазивных функциональных нейрохирургических методик и/или их комбинация у каждого конкретного пациента.

Ключевые слова

Эпилептическая система, противоэпилептическая система, вальпроаты, Депакин Хроносфера, Нано-Феназепам, фармакорезистентность, вторично-генерализованные приступы.

Статья поступила: 22.12.2016 г.; в доработанном виде: 16.05.2017 г.; принята к печати: 15.06.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Трансформации эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 6-19. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019.

TRANSFORMATION OF THE EPILEPTIC SYSTEM. CURRENT STATUS OF THE PROBLEM AND POSSIBLE WAYS TO SOLVE IT

Avakyan G. N., Avakyan G. G.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

We have conducted an experiment with valproic acid drugs (used as an example), where we have identified the determinant and dominant structures of the epileptic system. The main determinant structure is hypothalamus; it is responsible for secondary generalized seizures formation. The next structures in the hierarchy are contralateral and ipsilateral hippocampus, contralateral cortex. Collateral subordination of the structures and the transformation of the epileptic

pathological system has been revealed. We demonstrated the advantages of the Depakin Chronosphere microgranules and effectiveness of the drug for treating children, adolescents, adults and elderly patients with epilepsy. The results of experimental studies with Nano-Phenazepam substantiate its further development as an antiepileptic drug for the treatment of secondary generalized seizures and prevention of status epilepticus. To optimize the surgical treatment of pharmacoresistant epilepsies, it is necessary to use minimally invasive functional neurosurgical techniques and/or their combination in each individual patient.

Key words

Epileptic system, antiepileptic system, valproate, Depakin Chronosphere, Nano-Phenazepam, drug resistance, secondary generalized seizures.

Received: 22.12.2016; **in the revised form:** 16.05.2017; **accepted:** 15.06.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Avakyan G.N., Avakyan G.G. Transformation of the epileptic system. Current status of the problem and possible ways to solve it. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (2): 6-19 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019.

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: gavakyan@yandex.ru (Avakyan G. N.).

Введение

Актуальность дальнейших разработок новых противозипилептических препаратов (ПЭП) связана с тем, что до 25-40% больных эпилепсией и эпилептическими синдромами продолжают оставаться фармакорезистентными. Согласно исследованиям, в 16 субъектах Российской Федерации распространенность эпилепсии у взрослых – только 2,92 человека на 1000 населения [1], что вдвое ниже, чем в европейских исследованиях – 5,3-6,3 на 1000 [2]. Низкоэффективными оказались и результаты лечения эпилепсии: приступы отсутствовали только у 14,93% больных. 14,17% пациентов не получали противозипилептическую терапию. Наиболее часто назначаемыми препаратами были «старые» ПЭП: карбамазепин, фенобарбитал и др. Менее 5% пациентов получали новые ПЭП. Во многих случаях препараты назначались в дозах ниже терапевтических. В то же время организация межкрупных отделений пароксизмальных состояний (МОПС) и кабинетов пароксизмальных состояний в городе Москве и рекомендации Экспертного совета Российской Противозипилептической Лиги (РПЭЛ) способствовали оптимизации лечения, купированию «псевдорезистентных» форм эпилепсий и увеличению числа пациентов в ремиссии до «оптимальных международных показателей» – 75% [3,4].

Известно, что условием эффективности лечения и обеспечения качества жизни больных эпилепсией при выборе стартового ПЭП является учет формы эпилепсии и типа приступа, изменений на ЭЭГ, пола

и возраста пациента, а также эмоциональных нарушений (тревога, депрессия), сопутствующей терапии (взаимодействие препаратов), функционального состояния печени и почек [5].

Алгоритм подбора ПЭП предполагает: монотерапию ПЭП первого ряда; дуотерапию; рассмотрение вопроса о фармакорезистентности и возможном хирургическом лечении; далее – вторую и третью дуотерапию и решение вопроса об установке вагус-стимулятора и политерапии (3 ПЭП). Введение третьего ПЭП точно не определено [6], так как фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия при этом становятся непредсказуемыми. Целесообразно оставить дозы первых двух препаратов стабильными, наращивать дозу третьего, а затем уменьшить наименее эффективный препарат [8].

Выбор ПЭП проводится в зависимости от типа приступов. «Золотым стандартом» в лечении эпилепсии являются препараты вальпроовой кислоты (ВПА), которые считаются базисными противозипилептическими препаратами широкого спектра действия и могут использоваться при различных формах эпилепсии [7]. Механизмы действия ВПА: ГАМК-эргический механизм – активация ГАМК-эргического торможения; торможение возбуждающих синапсов; торможение мембранных кальциевых токов.

Вальпроаты эффективно подавляют межприступную эпилептическую активность нейронов мозга, которая является главным фактором психических и поведенческих расстройств при эпилепсии, а также высокоэффективны при эпилептическом статусе

(ЭС) [9]. Оптимальными формами вальпроата для длительного лечения являются пролонгированные препараты Депакин Хроно, Депакин Хроносфера. Гранулированная форма вальпроата пролонгированного действия – Депакин Хроносфера – полностью биоэквивалентна другой пролонгированной форме Депакина, она показала лучший контроль над припадками и поддержание уровня препарата в плазме, чем при применении других форм вальпроата [10].

Результаты исследования у детей свидетельствуют о том, что при замене лекарственной формы с сиропа на гранулы у пациентов не только повышалась приверженность лечению, связанная с меньшей кратностью приема препарата, но и были достигнуты достоверные улучшения в контроле заболевания [11]. После однократного приема Депакин Хроносфера время достижения максимальной концентрации препарата наступает на 3 часа быстрее, чем при приеме Депакина Хроно; он удобен для применения и дозирования и имеет низкую частоту аггравации [12].

Анализ эффективности и переносимости препарата Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии при лечении эпилепсии у взрослых явился целью еще одной работы [13]. Было проведено открытое, несравнительное, перспективное краткосрочное исследование эффективности и переносимости препарата Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии в 25 субъектах РФ с включением 494 пациентов с эпилепсией старше 18 лет, которое показало высокую эффективность гранулированной формы вальпроата [13]. Полное прекращение приступов наблюдалось у 319/494 (64,6%) пациентов; у 119/494 пациентов (22,1%) наблюдалось уменьшение частоты приступов на 75%; уменьшение частоты приступов на 50% – у 61/494 пациента (12,3%), отсутствие эффекта – всего у 5/494 пациентов (1%).

Серьезными проблемами во всех возрастных группах являются вопросы подбора и удержания на эффективной терапии. У пациентов любого возраста, страдающих разными формами эпилепсии и находящихся в ремиссии, следует избегать замены препарата в рамках одного Международного Непатентованного Наименования (МНН), включая замену лекарственной формы. Замена может повлечь за собой возобновление приступов, возникновение нежелательных явлений и социальные последствия для пациента. При назначении противосудорожных препаратов, например, вальпроевой кислоты, рекомендуется отдавать предпочтение гранулированным лекарственным формам пролонгированного действия, показанным к применению у пациентов старше 6 мес. [14].

Обобщение опыта применения в нашей стране вальпроата пролонгированного действия Депакина Хроносферы при лечении эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых в предыдущем исследовании показало, что использование Депакина Хро-

носферы в комбинированном лечении и монотерапии эпилепсии у взрослых и детей эффективно и безопасно. Низкий уровень отмены Депакина Хроносферы свидетельствует как о его хорошей переносимости и эффективности, так и об удобстве применения, особенно у детей раннего дошкольного возраста; препарат перспективен в терапии эпилепсии у взрослых и детей. Условием эффективности лечения и обеспечения ремиссии у больных эпилепсией является: верный выбор противосудорожных препаратов в соответствии с формой эпилепсии; преемственность в лечении детей, подростков и взрослых. Включение вальпроатов в виде лекарственной формы «микрогранулы» в стандарты лечения детей и взрослых больных эпилепсией, а также программы государственного (страхового) возмещения представляется оправданным с клинической и экономической точек зрения [15,16].

Несмотря на наличие в РФ более 20 ПЭП, более чем у 30% пациентов с эпилепсией ремиссия не наступает никогда, пациенты остаются резистентны к проводимой медикаментозной терапии, то есть фармакорезистентны [17]. Согласно Комиссии Международной противосудорожной лиги (ILAE): «...В качестве «резистентной» условно принимается форма эпилепсии, при которой неэффективны препараты первого ряда (карбамазепин, вальпроаты) в максимально переносимых дозах при монотерапии или дуотерапии, либо комбинации одного из них с противосудорожным препаратом нового поколения (ламотриджин, топирамат, тиагабин и др.)...» [18].

Одно из перспективных направлений изучения механизма фармакорезистентности у этих больных и снижения частоты его встречаемости является дальнейшее изучение этиопатогенеза в эксперименте с использованием современных нейробиологических, биохимических, генетических, иммунологических, нейровизуализационных и математических методов исследования, а также определение новых патогенетических звеньев эпилепсии как «мишеней» фармакотерапевтического воздействия и разработка на этой основе новых ПЭП.

Однако этапы формирования эпилептической системы, процессы эпилептизации мозга и активизации компенсаторных тормозных систем в мозге изучены недостаточно. В настоящее время признанной является точка зрения о наличии очага эпилептической активности в головном мозге. Эпилептогенный очаг образован пулом нейронов с измененным метаболизмом и повышенной разрядной активностью, он является гистологически аномальным участком коры, предположительно вызывающим эпилепсию, и лучше всего идентифицируется с помощью МРТ. Эта небольшая популяция нейронов меняет химический и осмотический состав окружающей их внеклеточной среды, что приводит к снижению порога возбудимости у части окружающих нейронов, то есть к их эпилептизации.

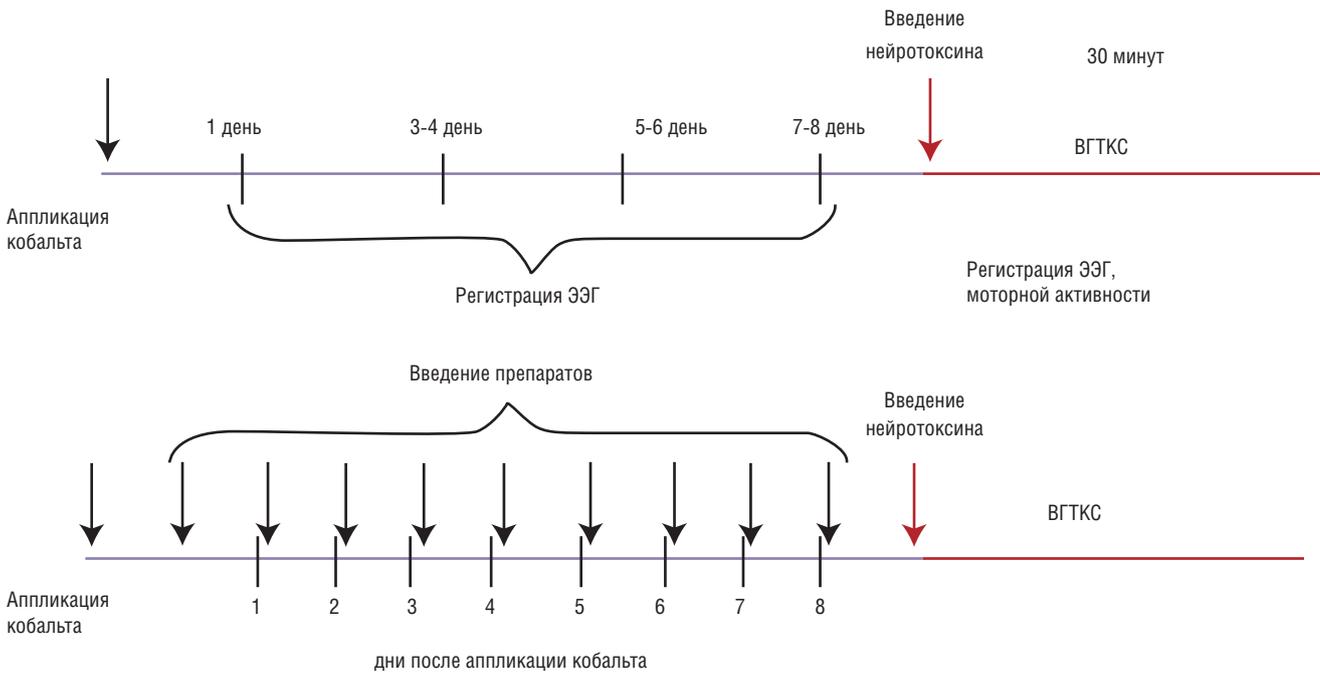


Рисунок 1. Схема эксперимента. Аппликация кобальта и стадии формирования первичного и вторичного эпилептогенных очагов.

Figure 1. Design of the experiment. Applications of cobalt and stages of primary and secondary epileptogenic foci formation.

Исследования, выполненные с введением внутримозговых долгосрочных электродов, свидетельствуют о сложной организации и высокой индивидуальности эпилептических систем с иерархическими отношениями внутри них. Случаи «прорыва» эпилептической активности из очага с развитием клинических проявлений болезни свидетельствуют о недостаточности противозэпилептических механизмов и формировании эпилептической системы. Эпилептический фокус при этом приобретает черты детерминантной структуры, так как навязывает характер своей активности другим образованиям, формируя эпилептическую систему. Эпилептическая система включает пути распространения эпилептического разряда, структуры, активизирующие эпилептический фокус, и образования, способствующие генерализации эпилептического разряда. Эпилептическая система – это динамическая, как правило, постепенно усложняющаяся патологическая структурно-функциональная система [19]. Источником эпилептиформной активности всегда является мозговая кора, а определяющим фактором пролонгации – дискретные «нервные сети» – эпилептические системы [20,21]. Считается, что все эпилептические припадки фундаментально могут быть кортикоталамической или кортиколимбической природы. Нервная сеть – это функционально и анатомически связанный билатерально представленный комплекс кортикальных и субкортикальных структур и регионов головного мозга, где изменение активности

в какой-либо части действует на активность всех других частей [22].

Эпилептический очаг, становясь детерминантным очагом, не только навязывает эпилептический режим работы нормальным нейронам, способствуя формированию эпилептической системы, но и инициирует создание системы антиэпилептической защиты [19,20]. Так как эпилептиформная активность, распространяясь на функционально значимые еще незрелые системы, ведет к нарушению их формирования и даже к потере уже сформировавшихся, но еще достаточно хрупких функций, детский мозг при эпилепсии особенно уязвим [23].

Пространственная разобщенность источников генерации эпилептической активности (спайк) и ингибиторной (медленная волна) показывает, что при эпилепсии с коррелятами абсансов взаимодействие этих двух видов биоэлектрической активности осуществляется не на очаговом, а на системном уровне с включением ключевого звена системы антиэпилептической защиты – медиобазальных отделов лобной доли головного мозга, то есть в префронтальной коре [24,25]. При активном очаге эпилептогенеза пароксизмальная медленная активность не только полностью отражает эффективную защиту, но и приводит к нарушению функции мозга [26]. По мере течения заболевания происходят усложнение эпилептической системы, вовлечение новых путей и новых структур, что и является основой возникающего с течением времени в большинстве случаев полиморфизма припадков [23].

Моделирование процессов эпилептогенеза в эксперименте

Моделирование процессов эпилептогенеза необходимо для изучения патогенетических «мишеней» воздействия «старых» и новых ПЭП, их комбинаций, эффектов различных физических воздействий и др. Хроническая кобальтовая модель эпилепсии позволяет изучать эпилептическую и противоэпилептическую систему на всех стадиях ее формирования как изолированно, так и при воздействии различных химических соединений и физических факторов. Она дает возможность оценить их влияние на этапы формирования и развития эпилептической системы. Эпилептогенный очаг создается аппликацией порошка металлического кобальта на поверхность двигательной области коры по методике, описанной ранее [27,28].

В развитии эпилептической системы, вызванной аппликацией кобальта на сенсомоторную кору мозга, выделяют несколько стадий. Основными из них являются: стадия формирования первичного и вторичного эпилептогенных очагов через 24-48 часов после операции и стадия сформированной эпилептической системы, характеризующаяся наличием генерализованной эпилептической активности (ЭПА) со стабильным уровнем синхронизированных пароксизмальных разрядов на 7-8-й день после аппликации кобальта (рис. 1).

Дополнительное введение нейротоксина (рис. 1) способствует формированию эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом [27,28].

Сравнительная оценка эффективности пролонгированных антиконвульсантов, производных вальпроевой кислоты – Депакина Хроно, Депакина Хроносферы при генерализованных и вторично-генерализованных приступах, по результатам клинко-нейрофизиологического исследования в эксперименте, установила, что противосудорожный эффект Депакина Хроносферы более продолжительный, чем эффект Депакина в субстанции. В то же время и Депакин Хроно и Депакин Хроносфера в субстанции оказывали выраженный противосудорожный эффект по способности веществ ослаблять вторично-генерализованные разряды у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом. Под влиянием веществ наблюдалось достоверное уменьшение числа вторично-генерализованных эпилептиформных разрядов (отдельных пароксизмов) за минуту в электрограммах зеркального (контралатерального) очага коры и подкорковых структур (дорзальный гиппокамп и латеральный гипоталамус) через 2 часа после введения веществ [29].

Установлено, что критическим для возникновения стойкой эпилептической системы и появления вторично-генерализованных тонико-клонических судорог является формирование детерминантных очагов в гипоталамусе (рис. 2) и контралатеральной коре; гипота-

ламус – одна из основных «мишеней» воздействия для препаратов вальпроевой кислоты [29,30]. Отсюда целесообразность изучения новой формы препарата вальпроевой кислоты – Депакина Хроносферы в графулах пролонгированного действия в эксперименте.

Для оценки активности исследуемых веществ (вальпроат натрия – Депакин в субстанции; Депакин Хроно и Депакин Хроносфера) на вторично-генерализованные судороги и эпилептический статус использовали методику, основанную на применении нейротоксина гомоцистеина тиолактона (НСТ) у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом в двигательной области коры. Гомоцистеина тиолактон вводили в дозе 5,5 ммоль/кг внутрибрюшинно на 7-8-й день после аппликации кобальта (см. выше). У контрольных животных введение гомоцистеина тиолактона на 7-8-й день после аппликации кобальта приводило к значительному нарастанию эпилептиформной активности во всех структурах мозга. Максимальное и достоверное увеличение числа и длительности эпилептиформных разрядов отмечалось в электрограммах контралатеральной коры, дорзального гиппокампа и латерального гипоталамуса и сопровождалось появлением вторично-генерализованных тонико-клонических судорог (ВГТКС).

Депакин Хроносфера оказывал более выраженный эффект по сравнению с Депакин Хроно, уменьшая число разрядов в коре в 5,5 раз, в гипоталамусе – в 3,2 раза и в гиппокампе – в 3,9 раза по сравнению с контролем. В наибольшей степени эффект Депакина Хроносферы был выражен в коре и гиппокампе (табл. 1).

Депакин Хроносфера полностью устранял приступы вторично-генерализованных тонико-клонических судорог у всех животных с эпилептическим статусом, спровоцированным гомоцистеина тиолактоном. Депакин Хроно и Нано-Феназепам достоверно уменьшали число вторично-генерализованных тонико-клонических судорог у всех животных [29].

Депакин Хроносфера у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией уменьшает число эпилептиформных разрядов в электрограммах коры, гипоталамуса и гиппокампа (рис. 3 А); уменьшает число вторично-генерализованных приступов (рис. 3 Б), увеличивает их латентный период и уменьшает моторные проявления (фокальные подергивания, барабанный бой, боковое положение) (рис. 3 В) и интервалы между вторично-генерализованными приступами (рис. 3 Г).

По противосудорожной активности Депакин Хроносфера превосходит Депакин Хроно, что выражается в полном устранении вторично-генерализованных приступов у всех животных, тогда как после применения Депакина Хроно приступы сохранялись у 25% животных. Депакин Хроносфера значительно превосходит Депакин Хроно и по показателю устранения эпилептиформных разрядов в электрокортикограммах (рис. 3 А); преимущества выявлялись также по показателям латентного периода и устранению

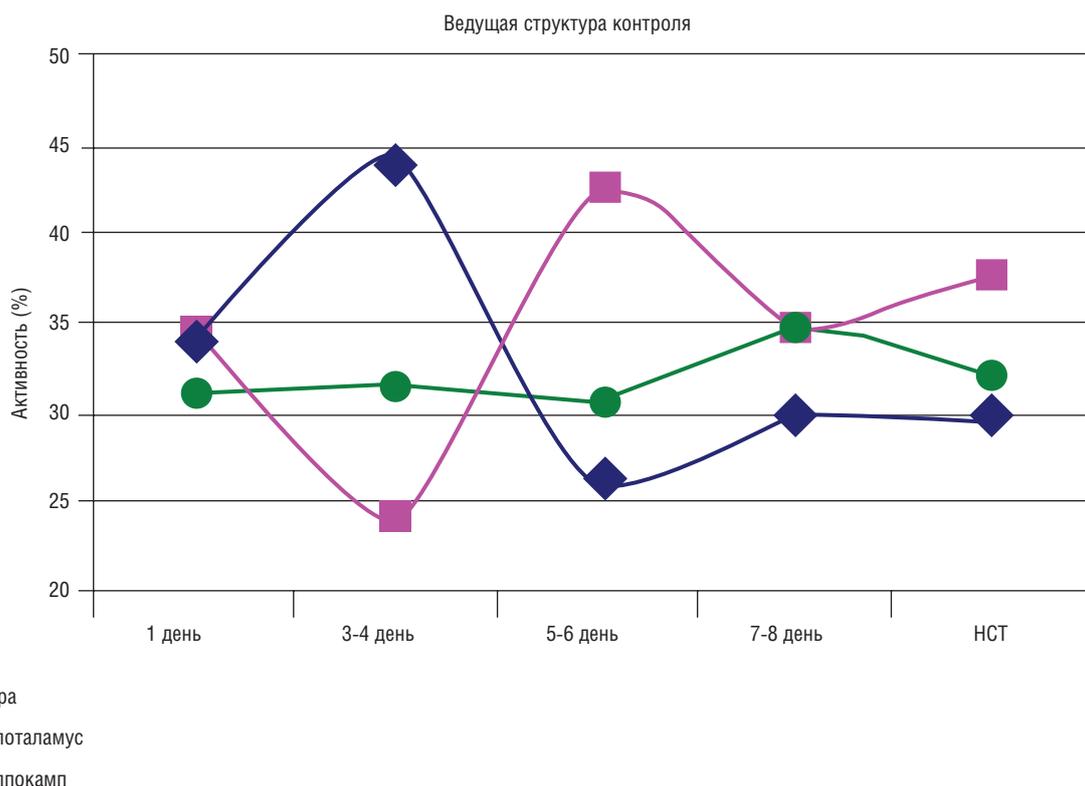


Рисунок 2. Формирование детерминантных очагов в гипоталамусе и контралатеральной коре сопровождалось вторично-генерализованными тонико-клоническими судорогами.

Figure 2. Formation of determinant foci in the hypothalamus and the contralateral cortex caused secondary generalized tonic-clonic seizures.

моторных проявлений. Противозепилептическое действие Депакина Хроносферы в эксперименте на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией определялось подавлением детерминантных очагов в контралатеральной коре, гипоталамусе и гиппокампе, которые являются ведущими в развитии стойкой эпилептической системы при формировании вторично-генерализованных припадков [31].

Экспериментально-клинические исследования, проведенные на кафедре в последнее десятилетие, и представленные выше результаты на хронических экспериментальных моделях на примере исследования вальпроатов позволяют рассматривать патологическую эпилептическую систему как сложную,

взаимосвязанную, взаимозависимую, соподчиненную иерархическую систему (рис. 4).

Ведущей детерминантной структурой является гипоталамус, в первую очередь ответственный за формирование вторично-генерализованных приступов (припадков). Далее по значимости и иерархической сопоставимости доминантные структуры – контралатеральный и ипсилатеральный гиппокамп; далее – контралатеральная кора.

По аллегории (рис. 5): патологическая эпилептическая система – «симфонический оркестр с дирижером». Невозможно представить симфонический оркестр без дирижера! Однако в XVIII веке существовала практика двойного и тройного дирижирования – при исполнении сложных вокально-инструмен-

Вещество / доза	Исследуемые структуры		
	Кора	Гипоталамус	Гиппокамп
Депакин Хроно 30 мг/кг	9,96±1,11*	11,45±1,14	11,05±1,65*
Депакин Хроносфера 30 мг/кг	3,0±1,11**	4,5±1,14**	4,5±1,93**
Контроль	16,5±2,01	14,6±1,37	17,6±1,46

Таблица 1. Влияние исследуемых веществ на число разрядов за минуту в электрограммах различных структур головного мозга.

*Достоверность при $p \leq 0,05$; **достоверность при $p \leq 0,01$.

Table 1. The impact of the substances on the number of discharges per minute in electrograms of different brain structures.

The significance of differences: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

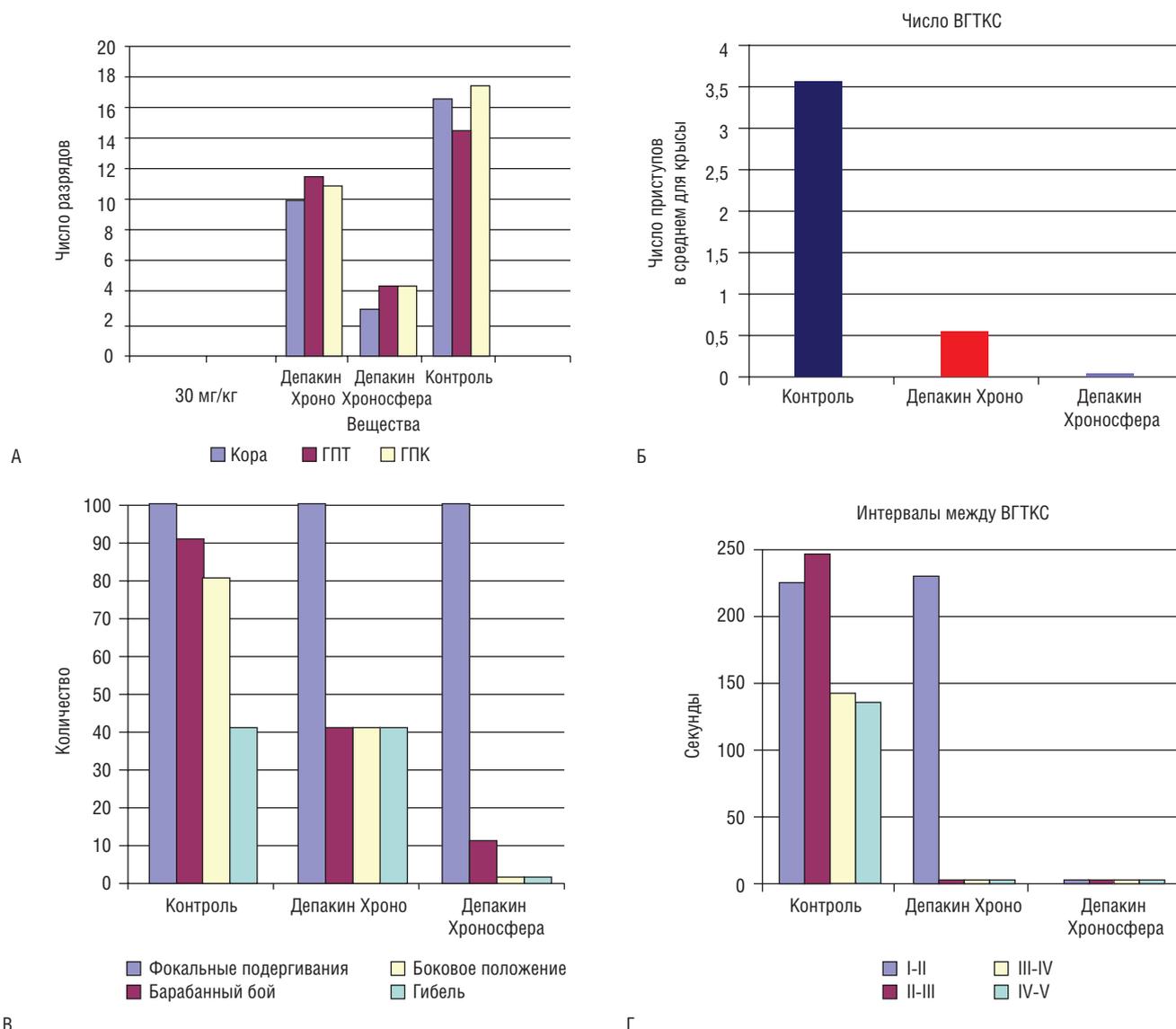


Рисунок 3. Влияние препаратов вальпроевой кислоты на число разрядов, вторично-генерализованных приступов, интервалы между ними и выраженность поведенческих реакций.

А – число эпилептиформных разрядов в электрограммах коры, гипоталамуса и гиппокампа; Б – число ВГТКС (вторично-генерализованных тонико-клонических судорог); В – уменьшает моторные проявления (фокальные подергивания, барабанный бой, боковое положение); Г – интервалы между ВГТКС.

Figure 3. The impact of valproic acid drugs on the number of secondary generalized seizures, intervals between them and severity of behavioral reactions.

А – the number of epileptiform discharges in the electrogram of the cortex, hypothalamus and hippocampus; Б – the number of secondary generalized seizures; В – reduces the motor symptoms; Г – the intervals between secondary generalized seizures.

тальных сочинений: клавианист управлял певцами, а концертмейстер – оркестром; третьим руководителем мог стать первый виолончелист... хормейстер; в отдельных случаях число дирижеров могло доходить до пяти.

Выявление детерминантной структуры, а при длительном течении и соподчиненных доминантных структур – патологической эпилептической системы у каждого конкретного больного в момент определения тактики лечения (медикаментозной, а при фармакорре-

зистентных формах – нейрохирургических воздействий) является архиважной задачей для предотвращения развития псевдорезистентности и достижения полного распада патологической эпилептической системы.

При «неадекватных» воздействиях – выбор препарата(ов) и доз(ы) – происходит трансформация эпилептической системы, образование новой патологической системы и возникает псевдорезистентность.



Рисунок 4. Влияние вальпроата (Депакина) на различные структуры патологической системы на I и II этапах формирования эпилептической системы.

Figure 4. The effect of valproate (Depakine) on various structures of the pathological system at I and II stages of epileptic system formation.

Возможные пути оптимизации лечения: а) поиск, разработка и внедрение новых препаратов; б) внедрение наночастиц ПЭП; в) поиск новых методов патогенетической терапии эпилепсий; г) внедрение новейших методов функциональной нейрохирургии.

Поиск новых ПЭП в настоящее время осуществляется с использованием двух подходов, основанных на представлениях о патогенезе эпилепсии:

1. Поиск веществ, оказывающих целенаправленное воздействие на нейробиохимические мишени, участвующие в эпилептогенезе.



Рисунок 5. Аллегория: «симфонический оркестр с дирижером».

Figure 5. Allegory: “a symphony orchestra with a conductor”.

2. Поиск веществ, оказывающих влияние на эпилептическую систему (первичные, вторичные, зеркальные эпилептические очаги) в различных структурах мозга с применением нейрофизиологических, электрофизиологических подходов.

Направления поиска ПЭП нового поколения представлены на **рисунке 6** [32].

Среди технологий, реализация которых может повлиять на развитие отрасли клинической фармакологии – разработка и внедрение различных нанопрепаратов, в т.ч. ПЭП. Примером является разработка новой нано-формы Феназепама – Нано-Феназепама, полибутилцианоакрилатных нано-

частиц (ПБЦА-наночастиц), покрытых сурфактантами (полисорбатом-80), которые были созданы и изучены на кафедре фармацевтической технологии в университете И.В. Гёте (Франкфурт-на-Майне) и на кафедре фармакологии фармацевтического факультета Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова [33]. Нано-Феназепам в условиях модели ЭС у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией уменьшает число эпилептиформных разрядов в электрограммах всех исследованных структур (коры, гипоталамуса, гиппокама), увеличивает интервалы между вторично-генерализованными приступами, их латентный период и уменьшает моторные проявления (фокальные подергивания, барабанный бой, боковое положение) в межприступный период; обладает высокой анксиолитической активностью. Наиболее выраженной «мишенью» воздействия Нано-Феназепама является дорзальный гиппокамп и латеральный гипоталамус [29].

Нанокапсулированный феназепам (Нано-Феназепам) пополняет список препаратов, включение которых в матрицу полибутилцианоакрилатных (ПБЦА) наночастиц снижает выраженность побочных эффектов при сохранности основного действия. Нано-Феназепам в дозах 0,1-2 мг/кг не оказывает седативного, миорелаксантного действия в противоположность Феназепаму в субстанции [34]. Отсутствие побочных эффектов у Нано-Феназепама и полученные результаты экспериментальных исследований обосновыва-

Направления поиска ПЭП нового поколения



Рисунок 6. Направления поиска ПЭП нового поколения, оказывающие воздействие на нейробиохимические мишени, участвующие в эпилептогенезе.

Figure 6. Directions for searching for a new generation of AEDs that affect neurobiochemical targets involved in epileptogenesis.

ют перспективность его дальнейшей разработки в качестве противозлептического средства купирования вторично-генерализованных приступов и профилактики эпилептического статуса.

Тактика исследования и лечения фармакорезистентных, «некурабельных» больных эпилепсией в идеале на сегодняшний день предполагает: 1) клинико-фармакологические исследования и использование новых ПЭП; 2) неограниченный по времени неинвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг (вЭЭГ); 3) дополнительное МРТ-исследование (не менее 1,5 Тл с использованием специализированного эпилептологического протокола); 4) функциональное МРТ-исследование; 5) функциональную нейровизуализацию (ПЭТ, ОФЭКТ); 6) магнито-ЭЭГ-исследование (желательно, при наличии возможности); 7) тест Wada; 8) психиатрическое и нейропсихологическое обследование; 9) инвазивные методы ЭЭГ-исследования с интракраниальными электродами; 10) субдуральный мониторинг; 11) имплантацию глубинных электродов с последующим мониторингом; 12) картирование функционально значимых зон коры; 13) нейрохирургические вмешательства любой категории сложности; 14) имплантацию стимуляторов *n. Vagus*; 15) кетогенную диету; 16) генетические исследования и др.

Предхирургическое обследование должно проводиться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей невролога, нейрохирурга, нейрофизиолога, психиатра, нейропсихолога, радиолога. И все это необходимо для выявления всех имеющихся у пациента с фармакорезистентной эпилепсией детерминантных и доминантных очагов эпилептической системы.

Нейрохирургические вмешательства предполагают два основных оперативных вмешательства на головном мозге: резекционные (удаление; от лат. *resectio* – отсечение) и аблятивные (деструкция; лат. *ablatio* – отнятие) в зоне эпилептогенного очага. Удаление или уничтожение участка церебральной коры – это фокальные (очаг и окружающая кора), долевыми, много долевыми вмешательства или операции, которые могут затрагивать целое полушарие. Резекции или абляции подкорковых очагов – это гипоталамические гамартомы или перивентрикулярные нодулярные гетеротопии. Эти процедуры включают резекцию, термическую абляцию, радиохимию, и множественные субпильные насечки. Кандидат для операции по резекции или абляции – пациент с четко локализованной и ограниченной аномалией мозга (симптоматическая эпилепсия), удаление которой с большой вероятностью обеспечит контроль над приступами с минимальными побочными эффектами или без таковых.

Паллиативные операции направлены на снижение частоты и тяжести приступов, хотя и без полного их прекращения и предполагают использование как резекции или абляции, так и каллосотомии. При палли-

ативных операциях применяются также нейростимуляция с обратной связью (RNS) или стимуляции ядер ствола мозга через блуждающий нерв VNS, а также стимуляции диэнцефальной области с помощью методики DBS (у пациентов с тоническими, атоническими и тонико-клоническими приступами, приводящими к травмам). Показаниями для таких операций являются: широкое распространение эпилептогенной зоны; вовлечение обоих полушарий; или небольшая эпилептогенная зона, содержащая важные функции, с невозможностью ее удаления. Иногда облегчить приступы можно за счет разобщения двух полушарий [35].

В настоящее время по результатам предхирургического обследования предполагается определение «Эпилептогенной зоны» – участка коры, способного генерировать приступы, удаление которого должно устранить приступы. Для определения этой зоны клиницисты руководствуются данными анамнеза и семиологии приступов, данными иктальных и интериктальных записей ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинга, данными нейровизуализации (МРТ, иктальная ОФЭКТ, ПЭТ, фМРТ), магнитоэнцефалографии (МЭГ) и др. Выявляются также различные области, так называемые: «Симптоматогенная зона», «Ирритативная зона» и «Зона начала приступа».

«Ирритативная зона» – зона коры, генерирующая интериктальные разряды на ЭЭГ

Интериктальные спайки часто происходят из участка коры, который генерирует приступы и, предположительно, будет резецирован, однако не являются точным индикатором эпилептогенной зоны. Спайки могут распространяться за пределы участка, удаление которого устранит приступы (например, в контралатеральное полушарие), или могут быть связаны с более ограниченной площадью, чем вся эпилептогенная зона – интериктальные спайки могут отсутствовать. Они могут зависеть от примененной методики ЭЭГ: так, скальповые, внутрочерепные электроды и МЭГ захватывают различные по объему участки коры, и это приводит к различной оценке ирритативной зоны; они могут зависеть от длительности интериктальной записи ЭЭГ, стадии сна, частоты приступов, а также стадии месячного гормонального цикла. Таким образом, «ирритативная зона» недостаточно достоверно отражает эпилептогенную зону.

«Зона начала приступа» или «Зона приступа» – это зона коры, в которой начинаются приступы, по данным ЭЭГ, МЭГ или фМРТ. Как и ирритативная зона, она может определяться с помощью скальповой или интракраниальной ЭЭГ. Границы зоны начала приступа зависят от методологии применяемых скальповой и интракраниальной ЭЭГ, могут отличаться при интракраниальной ЭЭГ количеством использованных электродов, что также будет влиять на границы этой зоны. Резекция этой зоны часто

• Манифестация приступов

- Для клинической манифестации приступов необходимо вовлечение коры головного мозга и формирование эпилептической системы (в отличие от неэпилептических пароксизмов)

• Г.Н. Авакян, 2001-2007

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ГЕНЕРАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ЛИКВИДАЦИЯ ГЕНЕРАТОРА:

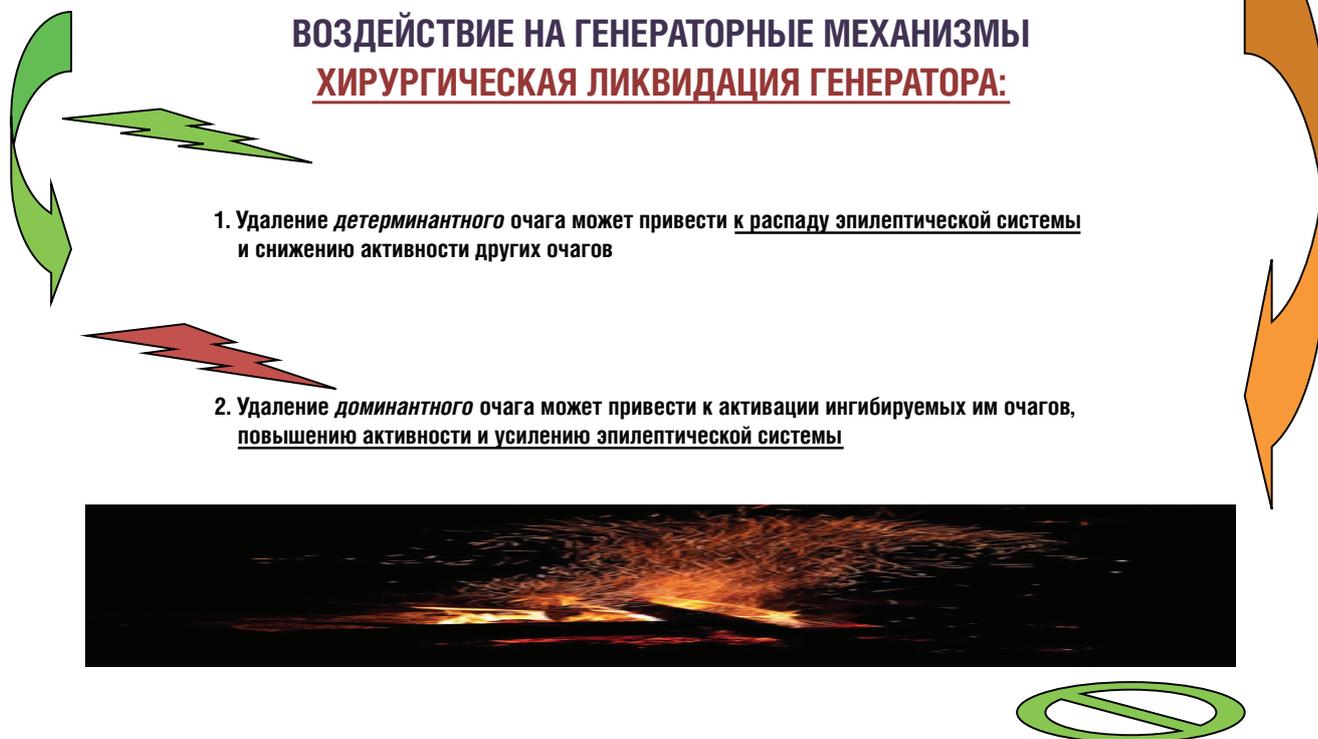


Рисунок 7. Воздействие на генераторные механизмы. Хирургическая ликвидация генератора.

Figure 7. The impact on the generating mechanisms. Surgical elimination of the generator.

не приводит к желаемым результатам. «Зона начала приступа» является проявлением активности комплексной системы, взаимодействующей с конкретными топографическими регионами. Если не удалить весь гистопатологический субстрат этой системы, она может «переключиться» на другую зону коры, способную давать начало приступам!

«Эпилептогенный очаг» является гистологически аномальным участком коры, предположительно вызывающим эпилепсию, и лучше всего идентифицируется с помощью МРТ. Удаление структурного очага является оптимальным методом для устранения приступов, однако успех не гарантирован, если не учесть всех участков коры с электрофизиологическими изменениями, то есть сформировавшейся патологической эпилептической и антиэпилептической системы (см. экспериментальные исследования – «хроническая кобальтовая модель») [19,20].

Иногда структурный очаг может быть не связан с эпилепсией, либо может быть связан с электрофизиологически аномальным участком коры, не измененным на МРТ.

Поэтому эпилептогенность очага необходимо подтверждать с помощью ЭЭГ. Видимый структурный очаг может являться лишь частью патологической ткани, а также может сочетаться со вторым очагом; например, кавернозная гемангиома височной доли может сочетаться с мезиальным очагом [35].

«Зона функционального дефицита» – это зона коры, функция которой нарушена в интериктальном периоде. Зона определяется по дефициту, выявленному при неврологическом осмотре, когнитивном тестировании, по изменениям метаболизма или перфузии и аномалиям функциональной связности при фМРТ, а также по неэпилептиформным изменениям на ЭЭГ.

«Симптоматогенная зона» – это область коры, продуцирующая ауры и другие иктальные явления. Часто невозможно установить, откуда симптоматика, только симптоматика в самом начале приступа может помочь в локализации очага.

Таким образом, рассмотренные выше очаг («Эпилептогенный очаг»), зоны («Эпилептогенная зона»,

«Ирритативная зона», «Зона начала приступа», «Зона функционального дефицита», «Симптоматогенная зона»), по сути, являются различными проявлениями единой патологической эпилептической системы.

В то же время удивительна устойчивость мозга к эпилептогенному воздействию: эпилепсия возникает только у 1% населения, в то время как те или иные поражения мозга встречаются минимум на порядок чаще. Это связано с тем, что «Эпилептогенный очаг» формирует не только эпилептическую систему, но и систему антиэпилептической защиты [19,23]. В нее входят мозжечок, ретикулярное ядро моста, хвостатое ядро. На основании клинических данных и результатов специальных экспериментальных исследований нами было установлено, что функцию антиэпилептической защиты выполняет фронторбитальная кора [23,24]. Отсюда следует перспективность разработки методов функциональной активации (стимуляции) структур противоэпилептической системы.

Для клинической манифестации приступов необходимо вовлечение коры головного мозга и формирование эпилептической системы.

Экспериментально доказано, что: 1) удаление детерминантного очага может привести к распаду эпилептической системы; 2) удаление доминантного очага(ов) приводит к активации ингибируемых ими очага(ов), повышению активности и усилению эпилептической системы (рис. 7).

Выводы:

1. Несмотря на некоторые преимущества, новые ПЭП пока не замещают старые. Процент фармакорезистентных больных с эпилепсией остается в пределах 25-40%. Вальпроаты, как препараты с широким спектром действия, остаются «золотым стандартом» лечения эпилепсии. Пролонгированная гранулированная форма – Депакин Хроносфера, биоэквивалентная Депакину Хроно, показала лучший контроль над припадками и поддержание уровня препарата в плазме в экспериментальных исследованиях; она

эффективна при лечении эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых.

2. Моделирование процессов эпилептогенеза в хроническом эксперименте дает новые представления о структурных и функциональных механизмах эпилептогенеза: о соподчиненности структур эпилептической системы, трансформации патологической системы, обеспечивает платформу для будущего успеха в создании эффективных противоэпилептических препаратов и лечебных стратегий. На примере препаратов вальпроевой кислоты в эксперименте выявлены детерминантные и доминантные структуры эпилептической системы: детерминантная структура – гипоталамус, ответственная за формирование вторично-генерализованных приступов; далее по значимости и иерархической сопоставимости – контралатеральный, ипсилатеральный гиппокамп и контралатеральная кора.

3. Использование новых фармацевтических технологий (в т.ч. создание наночастиц ПЭП с возможностью «прямой доставки» препаратов в «эпилептогенный очаг») позволит оптимизировать лечение, преодолеть фармакорезистентность. «Мишенью» воздействия Нано-Феназема является дорзальный гиппокамп и латеральный гипоталамус, что и обосновывает перспективность его дальнейшей разработки в качестве противоэпилептического средства для купирования вторично-генерализованных приступов и профилактики эпилептического статуса.

4. Важным направлением лечения фармакорезистентных эпилепсий является разработка более безопасных малоинвазивных функциональных нейрохирургических методик, основанных на методах нейростимуляции / биологической обратной связи (БОС), а при необходимости – применение резекционных/аблятивных нейрохирургических методов и/или их комбинации у каждого конкретного пациента. Особое внимание заслуживают разработка и внедрение методов активации структур «физиологической» противоэпилептической системы.

Литература:

1. Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L., Churillina Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010; 92 (2-3): 209-18.
2. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005; 12 (4): 245-253.
3. Рекомендации Экспертного Совета (ЭС) Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 5 (2): 23-25.
4. Brodie M. J., Shorvon D., Johannessen S., Halasz P., Reynolds A., Wieser H. G., Wolf P. Общеввропейские стандарты помощи при эпилепсии. Сообщение комиссии Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE). www.neuronet.ru. Дата обращения: 16.10.2016.
5. Гехт А. Б., Авакян Г. Н., Гусев Е. И. Современные стандарты в диагностике и лечении эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 99 (7): 4-7.
6. Karceski S., Morrell M. J., Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy & Behavior.* 2005; 7: 1-64.
7. Зенков Л. П. Место вальпроатов (Депакин) в фармакотерапии эпилепсии XXI века. *Русский медицинский журнал.* 2009; 11: 726-732.
8. Nakken K. O., Eriksson A. S., Kwan P., Brodie M. J. Combination Therapy in Epilepsy. When and What to Use. *Drugs.* 2006; 66 (14): 1817-1829.
9. Trinka E., et al. Efficacy and Safety of Intravenous Valproate for Status Epilepticus: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2014.
10. Verrotti A. et al. *Acta Neurol.* 2011; 4: 5-9.
11. Motte J., Pedespan J. M., Sevestre M., et al. Acceptability and tolerance of sodium valproate, a new sustained-action granule formulation, in monotherapy for epileptic children from 3 years old. *Arch Pediatr.* 2005; 12 (10): 1533-1539.
12. Dulac O., Alvarez J. C. *Pharmacotherapy.* 2005; 25 (1): 35-41.

13. Белоусова Е. Д., Авакян Г. Н. Эффективность и переносимость пролонгированного вальпроата натрия (Депакин® Хроносфера™) как препарата первой очереди выбора в лечении эпилепсии у взрослых. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; 4 (2): 48-54.
14. Резолюция заседания рабочей группы Российской Противозепилептической Лиги. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 8 (4): 109-111.
15. Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю. Применение Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии для лечения эпилепсии у детей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 3: 52-57.
16. Авакян Г. Н., Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю., Авакян Г. Г. Новые возможности лечения эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых – Депакин Хроносфера (Опыт применения в России). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5 (3): 41-48.
17. Kwan P., et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-1077.
18. Cram L., Dulac O., Frey H. Commission on antiepileptic drugs of the International League Against Epilepsy Guidelines for antiepileptic drug trials in children. 1994; 18.
19. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М. 1980: 359.
20. Карлов В. А. Эпилепсия. М. 1990.
21. Holmes M. D. *Epilepsia*. 2008; 49: 3-14.
22. Spenser D. D. P., Kotagal H. O. (eds). *The Epilepsies: Etiology and Prevention*. San Diego etc. 1999: 259-264.
23. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М. 2010; 718 с.
24. Карлов В. А., Гнездицкий В. В. Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. М. 2005.
25. Карлов В. А. Журн. неврол. и психиатр. 2005; 3: 55-60.
26. Бехтерева Н. П., Камбарова Д. К., Поздеев В. К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Д. 1978.
27. Воронина Т. А., Неробкова Л. Н. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М. 2005; 277-294.
28. Walton N. Y., Treiman D. M., Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res*. 1996; 24: 19-28.
29. Авакян Г. Г. Клинико-нейрофизиологическое изучение комбинаций новых форм антиконвульсантов и антиоксиданта у больных эпилепсией с вторично-генерализованными приступами. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2011; 156 с.
30. 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). Дис. ... канд. мед. наук. М. 2001.
31. Авакян Г. Н., Бадалян О. Л., Бурд С. Г., Вальдман Е. А., Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Крикова Е. В., Авакян Г. Г., Чуканова А. С., Стойко М. И., Савенков А. А. Экспериментальная и клиническая эпилептология. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2 (4): 41-53.
32. Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., Авакян Г. Н., Хромых Е. А., Гайдуков И. О., Авакян Г. Г. Поиск противозепилептических препаратов на основе представлений о механизмах формирования эпилептической системы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5 (4): 29-32.
33. Alyautdin R. N., Kreuter J., Kharkevich D. A. Interaction of poly(butyl)cyanoacrylate nanoparticles with blood-brain barrier in vivo and in vitro. *J. Drug Target*. 2001; 9: 209-221.
34. Разживина В. А. Изучение эффектов феназепам на поли(бутил)цианоакрилатных наночастицах. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2009; 24 с.
35. Сперлинг М. Р. Эволюция хирургического лечения эпилепсии. Международная конференция. М. 2016; Глава 5.9: 439-450.

References:

1. Guekht A., Hauser W. A., Milchakova L., Churillina Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res*. 2010; 92 (2-3): 209-18.
2. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005; 12 (4): 245-53.
3. Recommendations of the Expert Council of the Russian League against epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 5 (2): 23-25 (in Russian).
4. Brodie M. J., Shorvon D., Johannessen S., Halasz P., Reynolds A., Wieser H. G., Wolf P. European standards of care in epilepsy. Communication from the Commission of the International League against epilepsy (ILAE). www.neuronet.ru. Accessed: 16.10.2016.
5. Gekht A. B., Avakyan G. N., Gusev E. I. Current standards in the diagnosis and treatment of epilepsy. *Zhurnal nevrologiya i psikhatriya*. 2009; 99 (7): 4-7 (in Russian).
6. Karceski S., Morrell M. J., Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy & Behavior*. 2005; 7: 1-64.
7. Zenkov L. R. Place of valproates (Depakine) in the pharmacotherapy of epilepsy in the 21st century. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009; 11: 726-732 (in Russian).
8. Nakken K. O., Eriksson A. S., Kwan P., Brodie M. J. Combination Therapy in Epilepsy. When and What to Use. *Drugs*. 2006; 66 (14): 1817-1829.
9. Trinka E., et al. Efficacy and Safety of Intravenous Valproate for Status Epilepticus: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2014.
10. Verrotti A., et al. *Acta Neurol*. 2011; 4: 5-9.
11. Motte J., Pedespan J. M., Sevestre M., et al. Acceptability and tolerance of sodium valproate, a new sustained-action granule formulation, in monotherapy for epileptic children from 3 years old. *Arch Pediatr*. 2005; 12 (10): 1533-1539.
12. Dulac O., Alvarez J. C. *Pharmacotherapy*. 2005; 25 (1): 35-4.
13. Belousova E. D., Avakyan G. N. Efficacy and safety of prolonged sodium valproate (Depakine® Chronosphere) as a first-choice drug for treatment of epilepsy in adults. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012; 4 (2): 48-54 (in Russian).
14. The resolution of the meeting of the working group of the Russian League against epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8 (4): 109-111 (in Russian).
15. Belousova E. D., Ermakov A. Yu. The use of Depakine Chronosphere as a first-line monotherapy for children with epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010; 3: 52-57 (in Russian).
16. Avakyan G. N., Belousova E. D., Ermakov A. Yu., Avakyan G. G. Depakine Chronosphere – a novel drug for treatment of epilepsy in children, adolescents, adults and elderly people. Experience of use in Russian clinical practice. Experience of use in Russia. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2013; 5 (3): 41-48 (in Russian).
17. Kwan P., et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51: 1069-77.
18. Cram L., Dulac O., Frey H. Commission on antiepileptic drugs of the International League Against Epilepsy Guidelines for antiepileptic drug trials in children. 1994; 18.
19. Kryzhanovskiy G. N. Determinant structures in pathology of the nervous system. *Determinantnye struktury v patologii nervnoi sistemy*. Moscow. 1980: 359 s (in Russian).
20. Karlov V. A. *Epilepsy*. *Epilepsiya*. М. 1990.
21. Holmes M. D. *Epilepsy*. *Epilepsia*. 2008; 49: 3-14.
22. Spenser D. D. P., Kotagal H. O. (eds). *The Epilepsies: Etiology and Prevention*. San Diego etc. 1999: 259-264.
23. Karlov V. A. *Epilepsy in children and adult women and men. A guide for physicians*. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i detei. Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow. 2010; 718 s (in Russian).

24. Karlov V. A., Gnezditskiy V. V. Absence epilepsy in children and adults [*Absansnaya epilepsiya u detei i vzroslykh (in Russian)*]. Moscow. 2005.
25. Karlov V. A. *Zhurn. nevroi. i psikiatr.* 2005; 3: 55-60.
26. Bekhtereva N. P., Kambarova D. K., Pozdeev V. K. Sustainable pathological condition in the diseases of the brain [*Ustoichivoje patologicheskoe sostoyanie pri boleznyakh mozga (in Russian)*]. D. 1978.
27. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Methodical instructions to study the anticonvulsant activity of pharmacological substances. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances [*Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu protivosudorozhnoi aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv (in Russian)*]. Moscow. 2005; 277-294.
28. Walton N. Y., Treiman D. M., Lamotrigine vs. phenytoin for treatment of status epilepticus: comparison in an experimental model. *Epilepsy Res.* 1996; 24: 19-28.
29. Avakyan G. G. Clinical and neurophysiological study of combinations of new forms of anticonvulsants and antioxidants in patients with epilepsy with secondary generalized seizures. PhD diss. [*Kliniko-neirofiziologicheskoe izuchenie kombinatsii novykh form antikonvul'santov i antioksidanta u bol'nykh epilepsiei s vtorichno-generalizovannymi pristupami. Dis. ...kand. med. nauk. (in Russian)*]. Moscow. 2011; 156 s.
30. Stoiko M. I. The use of sodium valproate, antioxidant Mexidol and their combinations for the treatment and prevention of secondary generalized seizures in epilepsy (clinical-experimental study). PhD diss. [*Izuchenie vozmozhnosti primeneniya val'proata natriya, antioksidanta meksidola i ikh kombinatsii dlya lecheniya i profilaktiki vtorichno-generalizovannykh pripadkov pri epilepsii (kliniko-eksperimental'noe issledovanie). Dis. ...kand. med. nauk. (in Russian)*]. Moscow. 2001.
31. Avakyan G. N., Badalyan O. L., Burd S. G., Val'dman E. A., Voronina T. A., Nerobkova L. N., Krikova E. V., Avakyan G. G., Chukanova A. S., Stoiko M. I., Savenkov A. A. Experimental and clinical epileptology *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2010; 2 (4): 41-53.
32. Voronina T. A., Nerobkova L. N., Avakyan G. N., Khromykh E. A., Gaidukov I. O., Avakyan G. G. Search for new antiepileptic drugs on the basis of the conception of epileptic system formation. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2013; 5 (4): 29-32.
33. Alyautdin R. N., Kreuter J., Kharkevich D. A. Interaction of poly(butyl)cianoacrylate nanoparticles with blood-brain barrier in vivo and in vitro. *J. Drug Target.* 2001; 9: 209-221.
34. Razzhivina V. A. Investigation of phenazepam effects on poly(butyl)cianoacrylate nanoparticles. MD diss. [*Izuchenie effektivov fenazepama na poli(butil)tsianokrilatnykh nanochastitsakh. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 2009; 24 s.
35. Sperling M. R. Evolution of surgical treatment of epilepsy. International conference [*Evolutsiya khirurgicheskogo lecheniya epilepsii. Mezhdunarodnaya konferentsiya (in Russian)*] Moscow. M. 2016; Chapter 5.9: 439-450.

Сведения об авторах:

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.

About the authors:

Avakyan Gagik Norairovich – MD, PhD, Honored Scientist of Russia, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

Avakyan Georgiy Gagikovich – MD, associate professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia. Tel.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru.