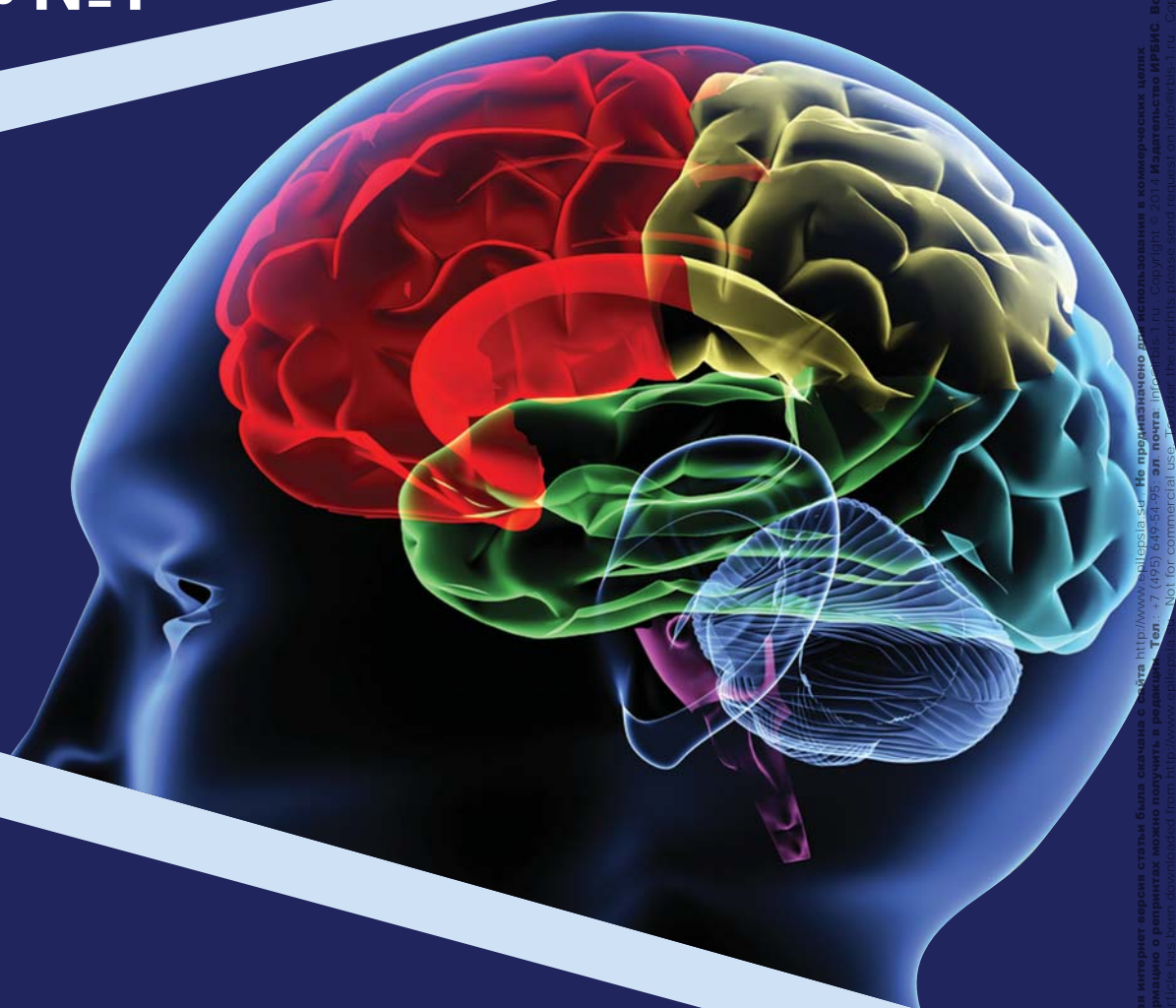


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2014 Том 6 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ВОЗМОЖНЫЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РИТМИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ И ПРЕДИКТОРЫ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Кистень О.В., Евстигнеев В.В.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
(Республика Беларусь, Минск)

Резюме: в статье приведены результаты анализа возможных механизмов противосудорожного действия ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС), основанного на данных обзора научных публикаций и собственных исследований. Представлены клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные предикторы эффективности сочетанной терапии с курсом рТМС, позволяющие прогнозировать исходы применения новой технологии и проводить стимуляцию с надежным результатом ее эффективности.

Ключевые слова: эпилепсия, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, противосудорожные механизмы, предикторы противосудорожной эффективности.

Патогенез эпилепсии достаточно сложный, до конца не раскрытый, и включает дисбаланс процессов возбуждения и торможения в коре, гиппокампе и, возможно, других структурах мозга вследствие нарушения механизмов нейротрансмиссии, аномалий структуры и функции ионных каналов, снижения концентрации нейропептидов и иных метаболических сдвигов [24,26].

В связи с этим разработаны и используются в клинической практике препараты, действие которых заключается в торможении пароксизмальной активности и судорожных состояний: модуляции вольтажзависимых натриевых и кальциевых каналов; влиянии на систему гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая усиливает синаптическое торможение посредством ГАМКА-рецепторов; торможении синаптического возбуждения ионотропных глутаматных рецепторов; модуляции высвобождения нейротрансмиттеров, в частности глутамата, посредством пре-синаптических механизмов [1,3,38].

Несмотря на обширный арсенал противоэпилептических средств, результаты терапии оставляют желать лучшего. Так, длительный регулярный прием антиэпилептических препаратов, основанный на правильном определении типа приступов, формы эпилепсии, позволяет достичь ремиссии либо уменьшения количества приступов лишь у 40-60% пациентов [25,29,47].

Частота фармакорезистентных форм остается на прежнем уровне и составляет около 40% случаев [29,42].

Серьезной проблемой остается безопасность, переносимость и развитие побочных эффектов, которые часто превосходят положительный результат применяемых препаратов. Абсолютное число антиконвульсантов оказывает негативное влияние на церебральные структуры, психическую сферу и когнитивные функции, нередко трансформируют клинические проявления заболевания и изменяют электрофизиологические показатели, а также усложняют течение эпилепсии. Частота побочных эффектов и осложнений антиэпилептической терапии остается достаточно высокой и составляет 30-50%, по данным разных авторов [2,5,8]. Ситуация усложняется и тем, что около 40% пациентов требуется проведение политерапии. С одной стороны, это клиническая необходимость, а с другой – риск повышения побочных эффектов, а также неблагоприятных лекарственных взаимодействий и тератогенности [18].

Все это диктует поиск современных стратегий с использованием комбинаций противосудорожных средств с минимальной дозировкой, уменьшающей негативные проявления, с другими немедикаментозными средствами, физическими факторами, прежде всего такими, как ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС). Данное направление начинает достаточно активно изучаться в экспериментальной и клинической неврологии [4,9,19,48,50,53].

Использование такой технологии обосновано полученными данными о том, что рТМС обладает тормозным действием на гиперсинхронную активность [28,51].

Для разработки и внедрения новых протоколов в клиническую практику, а также изучения механизмов противосудорожного действия препаратов и физических факторов необходимо экспериментальное моделирование влияния их на течение эпилептогенеза.

Экспериментальные исследования, посвященные изучению воздействия ТМС на животных, позволили раскрыть некоторые механизмы этого метода. Неоднородность получаемых данных при изучении противосудорожного действия рТМС может быть обусловлена использованием разных моделей судорог и модальностей импульсного магнитного поля, что затрудняет проведение сравнительной оценки результатов [21,37,51].

Вместе с тем имеются результаты стереотоксической микроэлектродной техники, позволяющие оценить глубину распространения электрического поля в головном мозге, индуцированного при магнитной стимуляции [43]. У грызунов после транскраниальной магнитной стимуляции обнаружены изменения концентрации моноаминов, глиального фибриллярного белка, увеличение количества альфа-адренорецепторов в лобной доле и стриатуме, изменения чувствительности пресинаптической мембраны к серотонину и экспрессии ранних генов (благодаря активации специфических кальциевых каналов), а также антидепрессантно-подобные поведенческие эффекты [35]. Следует отметить, что в эксперименте на крысах только у особей с повышенной тревожностью ритмическая магнитная стимуляция над лобными областями вызывает улучшение в выполнении плавательного теста, уменьшение в плазме кортикопептина и кортизола, что является сопоставимым с эффектами антидепрессантов в той же модели [31,32]. Ритмическая ТМС вызывает увеличение внеклеточной концентрации дофамина и глутамата при стимуляции заднего мозга у крыс, а также индуцирует экспрессию *c-fos* и *c-jun* генов в регионах мозга, контролируемых циркадианными биологическими ритмами [55]. Использование интрацеребрального микродиализа *in vivo* у крыс после проведения ритмической ТМС над лобными долями позволило обнаружить увеличение высвобождения таурина, аспартата и серина в паравентрикулярном гипоталамическом ядре [40]. В крови крыс после рТМС прослежено увеличение концентрации холецистокинина, влияющего на обмен нейротрансмиттеров, дофамина и деривата нейротрофического фактора мозга, который обладает антидепрессантным эффектом [30,45,49]. Показано, что рТМС может влиять на ГАМК- и глутаматергические системы головного мозга [33,56].

Для регистрации изменений нейрональной активности используется анализ ЭЭГ и вызванных потен-

циалов мозга. Показано, что магнитная стимуляция головного мозга может приводить к увеличению амплитуды соматосенсорных, зрительных и когнитивных (P300) вызванных потенциалов при стимуляции на определенных частотах («частотные окна») и не влияет на амплитудно-временные показатели акустических стволовых вызванных потенциалов [4].

По другим данным, низкочастотная рТМС (0,5 Гц, 50 импульсов, интенсивность ИМП – 80% от моторного порога) не привела к изменениям ССВП, но были обнаружены изменения соматосенсорных высокочастотных осцилляций, что свидетельствует о модуляции активности внутрикорковых тормозных интернейронов [46].

С помощью ЭЭГ с высокой разрешающей способностью показано появление немедленного ответа в месте стимуляции с последующим распространением возбуждения в течение 5-10 мс на ипсилатеральные и 20 мс – на контралатеральные двигательные зоны [39].

Предварительные данные свидетельствуют о снижении корковой возбудимости после низкочастотной рТМС, что явилось основанием использования магнитной стимуляции в лечении больных с фокальной дистонией, эпилепсией, слуховыми галлюцинациями [28].

Воздействие на левое полушарие (лобно-височная область) с помощью рТМС частотой 5 Гц при индукции магнитного поля 90% от моторного порога приводит к достоверным изменениям кратковременной вербальной памяти и оказывает влияние на механизмы речевой реализации информации, связанные с долговременной памятью. При магнитной стимуляции правого полушария с вышеуказанными характеристиками подобных изменений не происходит. Ритмическая ТМС с подпороговым значением индукции магнитного поля и частотой 10 Гц влияет на знак эмоций при стимуляции в области проекции лобных долей. У пациентов с депрессией стимуляция левого полушария увеличивает позитивный, а правого – негативный знак эмоций. У здоровых людей после префронтальной рТМС увеличивалась скорость решения геометрических задач (головоломки). Кроме того, ТМС может вызывать и изменения когнитивных функций (речи, эмоций, внимания, памяти, мотиваций, настроения, зрительного восприятия) [4].

До настоящего времени окончательно не известен механизм противосудорожного эффекта рТМС, установленного экспериментально и подтвержденного в клинических наблюдениях. Вместе с тем данные других авторов и наши исследования открывают новые аспекты в понимании этой проблемы [6,7,9-17, 21,23,27,37,54].

Результаты, на которых базировались выводы о механизмах рТМС, получены на экспериментальных моделях судорог (электрошоковая, пикротоксиновая, коразоловая) у 1784 лабораторных животных с использованием различных модальностей магнит-

ного поля и 48 клинических наблюдений пациентов с эпилепсией [6,7,10-17,23].

Совокупность данных, полученных на различных экспериментальных моделях и в клинической практике, позволяет сделать однозначный вывод о том, что рТМС, оказывая противосудорожное действие, способна прямо или опосредованно модулировать состояние возбуждающих и тормозных процессов мозга.

Электрофизиологические, ионные и нейротрансмиссивные механизмы. Известно, что развитие гиперсинхронизации и возникновение эпилептических приступов связано с девиациями мембранного потенциала, ионных токов и генерации потенциала действия в результате изменений проницаемости нейрональной мембраны для ряда потенциалобразующих ионов: натрия, хлора, кальция и калия [36]. Трансмембранный перенос этих ионов связан с работой вольтажзависимых и независимых ионных каналов. Исходя из того, что рТМС при курсовом применении вызывает редукцию эпилептической активности на ЭЭГ, можно предполагать, что магнитная стимуляция оказывает влияние на механизмы, лежащие в основе генерации мембранных потенциалов нейронов, включающихся в процесс гиперсинхронизации, который клинически может проявляться эпилептическим приступом. Объективным подтверждением метаболических эффектов рТМС являются данные протонной спектроскопии, показывающие, что рТМС сдвигает уровень нейрометаболитов в гиппокампе в направлении нормы у пациентов с эпилепсией [17]. При рТМС в мозге генерируются токи, способные непосредственно влиять на активность вольтажзависимых каналов, что приводит к изменению скорости потока и распределения ионов и, в итоге, к нормализации соотношения процессов деполяризации и гиперполяризации мембран нервных клеток. Этот механизм можно считать прямым эффектом магнитной стимуляции. Следует отметить, что наиболее чувствительными к эпилептогенным факторам являются калиевые ионные каналы, которые достаточно представлены в гиппокампе, имеющем самый низкий порог судорожной готовности [8].

Как известно, генерация нормальных ритмов ЭЭГ отражает определенные соотношения возбуждающих и тормозных процессов мозга, связанных с активностью различных нейротрансмиссивных систем [41]. Тот факт, что низкочастотная рТМС, как установлено в наших исследованиях, повышает индекс альфа-ритма и нормализует его частотно-пространственную структуру, одновременно снижая индекс и патологическое фокусирование тета-ритма, свидетельствует о преимущественной активации импульсным магнитным полем тормозных механизмов мозга, обеспечивая приближающиеся к нормальному распределению спектральные характеристики ЭЭГ [7,14].

Таким образом, на нейрофизиологическом уровне основой противосудорожного действия рТМС, веро-

ятно, являются эффекты, связанные с возникновением длительной постсинаптической депрессии – механизма, «защищающего» нейроны от включения в процессы гиперсинхронизации, предотвращая развитие приступа.

Возбуждающие и тормозные механизмы мозга, как известно, обеспечиваются преимущественно глутаматом и гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), функциональное соотношение которых в норме находится в равновесии. Полагают, что в эпилептическом мозге повышена активность возбуждающих и/или снижена активность тормозных нейротрансмиттеров [24].

Подтверждением модуляции функций, связанных с глутаматной и ГАМК-эргической системами являются наши экспериментальные данные, полученные при оценке противосудорожного действия рТМС в различных режимах на моделях коразоловых и пикротоксиновых судорог, первые из которых связаны с активацией возбуждающих, а вторые – с угнетением тормозных процессов мозга вследствие блокады хлорных каналов, управляемых ГАМКА-рецептором. В обоих случаях ритмическая ТМС приводит к ослаблению судорожных явлений, вызываемых конвульсантами, что указывает на возможное угнетение возбуждающих или активацию тормозных процессов мозга на уровне нейротрансмиссии под влиянием импульсной магнитной стимуляции [13,16].

При изучении сочетанного применения рТМС и антиконвульсантов в тесте максимального электрошока нами также показано, что рТМС в комбинации с вальпроевой кислотой в минимально эффективной дозе (ЭД10) по критерию частоты развития максимальной тонической экстензии задних конечностей приводит к значимой редукции частоты этого основного проявления приступа и повышает эффективность комбинации до уровня ЭД50. Учитывая тот факт, что ведущим механизмом противосудорожного действия вальпроата (как и большинства других антиконвульсантов) является блокада в мембранах нейронов быстрого тока Na^+ , а для рТМС – блокада вольтажзависимых каналов, можно сделать вывод о синергичном и аддитивном действии магнитной стимуляции и антиконвульсантов, а также возможности коррекции каналопатий с использованием рТМС [7,12,14].

Нейропротекторный механизм. Одним из важнейших факторов, обеспечивающих целостность нейрона, считают холин, повышение уровня которого в мозге указывает на повреждение структуры нервных клеток [20,44]. В наших исследованиях по изучению влияния низкочастотной рТМС на состояние метаболитов мозга у пациентов с эпилепсией методом протонной спектроскопии были получены данные о нормализации соотношения в эпилептогенных зонах мозга NAA/Cho+Cr, а также холина и креатина – показателей сохранности нейронов [17]. Другими авторами было показано, что количество холинсодержащих

включений у крыс с хронической височной эпилепсией, подвергнутых воздействию рТМС, также значительно ниже, чем у контрольных животных, что подтверждает способность рТМС уменьшать выраженность глиоза при модельной эпилепсии [52].

Нейрозащитное действие магнитной стимуляции было получено при ежедневной рТМС в течение недели и обеспечивало активацию продукции Vcl-2 в CA1 слое гиппокампа лабораторных животных. Полагая, что повышение экспрессии Vcl-2 может предотвращать нейрональный апоптоз, являясь реакцией «экстренной» помощи в ответ на глутаматную эксайтотоксичность, действие свободных радикалов или дефицит факторов роста нервов, активацию экспрессии Vcl-2 под влиянием рТМС можно также относить к механизмам нейропротекции [57]. В подобном исследовании было найдено, что рТМС тормозит нейрональный апоптоз, уменьшает зону некроза в тканях височной доли [52].

Наши исследования показали, что систематическая рТМС обеспечивает нейропротекцию и в функциональном отношении. Так, у больных с эпилепсией терапия с использованием рТМС приводила к достаточно выраженным позитивным сдвигам в когнитивной и психоэмоциональной сфере и обеспечивала значимое повышение качества жизни. Таким образом, нейропротекторный эффект рТМС может быть составляющей комплексного терапевтического эффекта при эпилепсии [7,14].

Регионарная скорость кровотока (РСК). Ритмическая ТМС различной частоты способна менять РСК в стимулируемых зонах мозга. Методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с непрерывной парциальной эпилепсией выявлена гиперперфузия в эпилептогенной зоне до проведения рТМС, которая не регистрировалась после ее применения [34]. Обеспечивая модуляцию регионарной скорости кровотока в зоне эпилептогенной зоны, рТМС в определенной мере может способствовать контролю над приступами.

Эндогенный антиэпилептический механизм. При исследовании больных с депрессией в течение восьми дней проводили рТМС частотой 1 Гц, затем ликвор этих пациентов вводили в боковые желудочки лабораторных животных. Под влиянием таких инъекций киндлинг, индуцированный у животных, был значительно ослаблен. Авторы полагают, что рТМС повышает содержание в ликворе эндогенных субстанций, обладающих противосудорожным действием [22].

Таким образом, изучение противосудорожного действия рТМС на экспериментальных моделях судорог с различными частотами, интенсивностью и количеством процедур указывают на наличие универсального механизма подпорогового импульсного магнитного поля влиять на баланс тормозных и возбуждающих процессов в головном мозге, направленных на купирование развития судорожных приступов. Подобный результат с положительным противосудо-

рожным эффектом получен в клинических условиях. Избирательная противосудорожная активность некоторых режимов магнитной стимуляции, вероятно, связана с различными механизмами нейрональной организации, реализация которых опосредована резонансными характеристиками, свойственными определенным структурам, участвующим в эпилептогенезе [10-17,26,54].

Полученные результаты нуждаются в уточнении предикторов максимальной эффективности противосудорожного действия ритмической транскраниальной магнитной стимуляции. Нами использовался метод логистической регрессии в моделировании вероятных исходов курсового использования рТМС. Расчет отношения шансов является современной технологией обработки данных, позволяющей обнаружить тонкие связи между явлениями и определить их достоверную вероятность.

В первую очередь, важным является определение клиничко-нейрофизиологических и невровизуализационных предикторов, наличие которых указывает на высокую вероятность подавления приступов в течение первого месяца от начала сочетанной терапии как срока, превышающего более чем в 3 раза минимальный промежуток между приступами до новой терапии согласно рекомендациям Международной Противозащитной Лиги [29]. Согласно полученным данным, 54,2% пациентов (26 из 48) в течение первого месяца после сочетанной терапии не имели приступов ($p=0,00001$), к окончанию второго месяца – у 41,9% ($p=0,00001$), третьего месяца – у 35,0% ($p=0,00001$). У 29,4% пациентов противосудорожный эффект длился шесть месяцев ($p=0,0001$).

Получение ожидаемого эффекта в течение первого месяца после рТМС было ассоциировано с количеством приступов в неделю (не более трех) до проведения сочетанной терапии (ОШ=12,4; ДИ 1,6-93,9; $p=0,04$).

Важным предиктором редукции частоты приступов явился их минимальный полиморфизм – сочетание не более двух типов приступов (ОШ=5,58; ДИ 0,97-31,99; $p=0,04$). Наименее результативной была сочетанная терапия в случае наличия сложных парциальных приступов (ОШ=18,9; ДИ 4,23-84,47; $p=0,00008$) и длительности заболевания более 10 лет (ОШ=2,68; ДИ 1,09-6,59; $p=0,02$).

Помимо клинических, определены невровизуализационные факторы, обеспечивающие вероятность снижения частоты приступов, к ним отнесены показатели фракционной анизотропии заднего квадранта полушария, содержащего эпилептический очаг (ОШ=5,58, ДИ 0,97-31,99, $p=0,03$). Выявлена тенденция достижения эффективности сочетанной терапии от наличия нормального соотношения NAA/(Cho+Cr) в гиппокампе противоположного полушария (ОШ=0,02; ДИ 0,0004-1,33; $p=0,055$).

Важной составляющей для эффективной рТМС явились показатели нейрофизиологического обсле-

дований, в частности – сохранность нормальных значений доминирующего альфа-ритма (ОШ=0,42; ДИ 0,18-1,01; $p=0,045$), что указывает на относительное компенсированное состояние нейрональной деятельности. Характеристики мигательного рефлекса, соответствующие его нормовозбудимому типу, были ассоциированы с большей вероятностью возникновения желаемого результата сочетанной терапии (ОШ=5,66; ДИ 1,1-29,15; $p=0,032$).

Наряду с достаточной эффективностью сочетанного использования АЭП и рТМС наиболее выраженным оказался эффект при использовании препаратов, блокирующих вольтажзависимые Na^+ -каналы и лидером оказались вальпроаты (ОШ=1,6; ДИ 0,79-3,29; $p=0,005$).

Интересным фактом является прогностическое значение редукции эпилептической активности (ОШ=15,7; ДИ 1,71-144,57; $p=0,012$) и снижения индекса тета-ритма (ОШ=1,11; ДИ 1,01-1,23; $p=0,03$) на ЭЭГ после однократной процедуры рТМС как предикторов последующего успешного результата предложенной технологии.

На этапе оценки эффективности сочетанной терапии, когда частота приступов уменьшалась более чем на 50%, количество предикторов снизилось. Важным условием успеха по-прежнему оставалось отсутствие сложных парциальных приступов (ОШ=18,46; ДИ 2,00-170,35; $p=0,0083$), полиморфизм приступов не имел значимой ассоциации с исходом, а длительность заболевания более 15 лет препят-

ствовала получению желаемого результата (ОШ=1,08; ДИ 1,00-1,16; $p=0,041$).

Нами также проводился анализ предикторов эффективности сочетанной терапии в том случае, когда приступы редуцировались на срок трех месяцев после рТМС. Наличие сложных парциальных приступов имело ассоциацию с отсутствием результата при ОШ=2,67 (ДИ 1,01-7,02; $p=0,04$), как и присутствие стигм дисэмбриогенеза (короткая шея, низкий лоб, широко расположенные глазные щели, долихоцефалия и т.п.) – ОШ=2,5 (ДИ 1,07-5,82; $p=0,029$). Важным фактором риска оказалась неадекватная терапия (ОШ=9,0; ДИ 1,07-75,77; $p=0,037$), в т.ч. с использованием карбамазепина (ОШ=3,25; ДИ 1,02-10,32; $p=0,039$) до назначения рациональных АЭП.

Предикторы долговременной эффективности рТМС были более жесткими, поскольку выявлены ассоциации со значениями фракционной анизотропии в противоположном очагу полушария (ОШ=31,49; ДИ 1,4-71,9; $p=0,025$).

Таким образом, эффективность сочетанной терапии с использованием рТМС зависит от ряда факторов, наиболее благоприятными из которых является отсутствие сложных парциальных приступов, частота приступов не более трех в неделю, длительность заболевания менее 10 лет и отсутствие значимых структурных повреждений по данным диффузионной тензорной МРТ. Наличие перечисленных предикторов позволяет проводить рТМС с надежным результатом ее эффективности.

Литература:

1. Власов П.Н. Некоторые практические аспекты терапии эпилепсии у взрослых. *Consilium medicum*. 2004; 6 (2): 116-124.
2. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Косякова Е.С. и др. Современные принципы терапии эпилепсии. *Журн. неврол психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010; 6: 24-36.
3. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения. *Consilium Medicum* [Электронный ресурс]. 2000; 2 (2). Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/n02/70.shtml>. Дата доступа: 17.12.2011.
4. Гимранов Р.Ф. Транскраниальная магнитная стимуляция. М., 2002. 163 с.
5. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб. 2000; 201 с.
6. Евстигнеев В.В., Кистень О.В. Качество жизни – индикатор эффективности сочетанной терапии эпилепсии низкими дозами антиконвульсантов и транскраниальной магнитной стимуляции. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012; 4 (3): 41-47.
7. Евстигнеев В.В., Кистень О.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексной терапии эпилепсии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7 (2): 20-26.
8. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. М. 2010; 308 с.
9. Кистень О.В., Евстигнеев В.В., Улащик В.С., Дубовик Б.В. Транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике и лечении эпилепсии. *Новости медико-биологических наук*. 2009; 4: 99-108.
10. Кистень О.В. Роль импульсных магнитных полей в повышении порога судорожной готовности мозга. *ArsMedica*. 2011; 6 (42): 59-64.
11. Кистень О.В. Эффекты ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в пикротоксиновой модели судорог. *Новости медико-биологических наук*. 2011; 4 (4): 160-171.
12. Кистень О.В., Евстигнеев В.В., Дубовик Б.В. Экспериментальное обоснование сочетанного применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и антиконвульсантов. *Медицинские новости*. 2012; 1: 83-88.
13. Кистень О.В. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции в коразоловой модели эпилепсии. *Новости медико-биологических наук*. 2012; 5 (1): 38-48.
14. Кистень О.В., Евстигнеев В.В. Клиническая характеристика эффективности сочетанного применения транскраниальной магнитной стимуляции и антиконвульсантов в терапии эпилепсии. 2012; 8 (63): 150-160.
15. Кистень О.В. Оценка эффективности транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с эпилепсией по параметрам мигательного рефлекса. 2012; 8 (63): 142-149.
16. Кистень О.В., Улащик В.С., Евстигнеев В.В. Противосудорожное действие импульсных магнитных полей в электрошоковой модели. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2012; 4: 9-13.
17. Кистень О.В., Евстигнеев В.В. Нейрометаболические эффекты ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с эпилепсией по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии. *Международный неврологический журнал*. 2013; 3 (57): 46-52.
18. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1997; 7: 25-31.
19. Никитин С. С., Куренков А. Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезни нервной системы. М. 2003; 378 с.
20. Одинак М.М., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е., Прокудин М.Ю. Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии.

- Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2 (3): 45-50.
21. Akamatsu N, Fueta Y., Endo Y. et al. Decreased susceptibility to pentylenetetrazol-induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci. Lett.* 2001; 310 (3): 153-156.
 22. Anselmi D.J., Pascual-Leone A., Holms G.L. Anti-kindling effect of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci Lett.* 2003; 351 (1): 9-12.
 23. Kistsen V., Evstigneev V., Dubovik B., Kravchenko E., Ulashchik V. Anticonvulsive effects of experimental transcranial magnetic stimulation. *Nonlinear Phenomena in Complex Systems.* 2011; 14 (3): 269-277.
 24. Babb T.L., Brown W.J. Pathological Findings in Epilepsy. *Surgical Treatment of the Epilepsies.* Ed. by J. Jr. Engel. N. Y., 1987: 511-540.
 25. Brodie M.J., Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology.* 2002; 58 (5): 2-8.
 26. Brodie M.J., Schachter S.C., Kwan P. *Fast Facts: Epilepsy.* Oxford. 2005. 127 p.
 27. Cantello R. Rossi S., Varrasi C. et al. Slow Repetitive TMS for Drug-resistant Epilepsy: Clinical and EEG Findings of a Placebo-controlled Trial. *Epilepsy.* 2007; 48: 366-374.
 28. Chen R., Wassermann E.M., Hallett M. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1997; 48 (5): 1398-1403.
 29. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J. et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010; 51 (6): 1069-1077.
 30. Erhardt A., Sillaber I., Welt T. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Increases the Release of Dopamine in the Nucleus Accumbens Shell of Morphine-Sensitized Rats During Abstinence. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 29: 2074-2080.
 31. Fleischmann A., Steppel J., Leon A. The effect of transcranial magnetic stimulation compared with electroconvulsive shock on rat apomorphine-induced stereotypy. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1994; 4: 449-450.
 32. Fleischmann A., Sternheim A., Fleischmann A., Etgen A.M. Transcranial magnetic stimulation downregulates beta-adrenoreceptors in rat cortex. *J. Neural Transm.* 1996; 103: 1361-1366.
 33. Funke K., Ben-Ali A. Modulation of Cortical Inhibition by rTMS – Findings Obtained from Animal Models. *J. Physiol.* 2011; 589: 4423-4435.
 34. Graff-Guerrero A., Gonzales-Olvera J., Ruiz-Garcia M., Avila-Ordonez U., Vauquier V., Garcia-Reyna J.C. rTMS reduces focal brain hyperperfusion in two patients with EPC. *Acta Neurol Scand.* 2004; 109 (4): 290-296.
 35. Gur E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. *Neuroreport.* 2000; 11 (13): 2925-2929.
 36. He J., Hsiang H.L., Wu C., Mylvaganam S., Carlen P.L., Zhang L. Cellular mechanisms of cobalt-induced hippocampal epileptiform discharges. *Epilepsia.* 2009; 50 (1): 99-115.
 37. Huang M., Yu J.M., Wang X.M., Wang L. The effects of pretreatment with low frequency transcranial magnetic stimulation on rats with pilocarpine-induced seizures. *Chinese Journal of physical medicine and rehabilitation.* 2009; 3 (4): 228-231.
 38. Glauser T. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006; 47: 1094-1120.
 39. Ilmoniemi R., Virtanen J., Ruohonen J. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport.* 1997; 8 (16): 3537-3540.
 40. Keck M.E., Welt T., Post A. Neuroendocrine and Behavioral Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in a Psychopathological Animal Model Are Suggestive of Antidepressant-like Effects. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 24: 337-349.
 41. Köhling R., Vreugdenhil M., Bracci E., Jefferys J.G.R. Ictal Epileptiform Activity Is Facilitated by Hippocampal GABAA Receptor-Mediated Oscillations. *The Journal of Neuroscience.* 2000; 20 (18): 6820-6829.
 42. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 314-319.
 43. Lisanby S.H., Luber B. rTMS in primata: intracerebral measurement of rTMS and EST induced voltage in vivo. *EEG Clin. Neurophysiol.* 1998; 107: 79.
 44. Michael N., Gosling M., Reutemann M., Kersting A. et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 17 (11): 2462-2468.
 45. Miller M.B., Toschi N., Kresse A.E. Long-Term Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Increases the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cholecystokinin mRNA, but not Neuropeptide Tyrosine mRNA in Specific Areas of Rat Brain. *Neuropsychopharmacology.* 2000; 23: 205-215.
 46. Ogawa A., Ukai S., Yamamoto M. Slow repetitive transcranial magnetic stimulation increases somatosensory high-frequency oscillations in humans. *Neurosci. Lett.* 2004; 3 (358): 193-196.
 47. Panayotopoulos A. *Principles of Therapy in the Epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment.* Springer. 2007: 155-184.
 48. Pascual-Leone A., Davey N.J., Rothwell J., Wassermann E.M., Puri B.K. *Handbook of transcranial magnetic stimulation.* London. 2002. 406 P.
 49. Post A., Mariann B., Keck M.E. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for aneuro protective effect in vitro and in vivo. *Eur. J. Neurosci.* 1999; 11 (9): 3247-3254.
 50. Rossini P.M., Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic and research potential. *Neurology.* 2007; 68: 484-488.
 51. Rotenberg A., Muller P., Birnbaum D. et al. Seizure suppression by EEG-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119 (12): 2697-2702.
 52. Song Y.J., Tian X. Effects of transcranial magnetic stimulation on hippocampus metabolic function in rats with temporal lobe epilepsy. *Chinese Journal of Physical medicine and rehabilitation.* 2005; 27 (2): 75-78.
 53. Speer A.M., Benson B.E., Kimbrell T.K., Wassermann E.M. et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: relationship to baseline cerebral activity on PET. *J. Affect. Disord.* 2009; 115 (3): 386-394.
 54. Wei S., Wei F., Wei M., Wang D. et al. Low-Frequency Repetitive transcranial magnetic stimulation for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy. *Clin. EEG and Neuroscience.* 2011; 42: 40-44.
 55. Zangen A., Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport.* 2002; 13 (18): 2401-2405.
 56. Zhang J.Q., Yu J.M., Wang X.M., Zhao H.N. et al. Effects of pretreatment with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on expressions of hippocampus GAD65 and NMDAR-1 in rats with pilocarpine-induced seizures. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology.* 2008; 15 (6): 430-433.
 57. Zhong L.T., Sarafian T., Kane D.J., Charles A.C., Mah S.P. et al. Bcl-2 inhibits death of central neural cells induced by multiple agents. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993; 90 (10): 4533-4537.

References:

1. Vlasov P.N. Nekotorye prakticheskie aspekty terapii jepilepsii u vzroslyh. *Consilium medicum.* 2004; 6 (2): 116-124.
2. Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Kosjakova E.S. i dr. Sovremennye principy terapii jepilepsii. Zhurn. nevrol psihiatrii im. S.S. Korsakova 2010; 6: 24-36.
3. Geht A.B. Sovremennye standarty vedenija bol'nyh jepilepsiej i osnovnye principy lechenija. *Consilium Medicum [Elektronnyj resurs].* 2000; 2 (2). Rezhim dostupa: <http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/n02/70.shtml>. Data dostupa: 17.12.2011.
4. Gimranov R.F. *Transkranial' naja magnitnaja stimuljacija.* M., 2002. 163 s.
5. Gusev E.I., Belousov Ju.B., Geht A.B. i dr. *Lechenie jepilepsii: racional'noe dozirovanie antikonvul'santov.* SPb. 2000; 201 s.

6. Evstigneev V.V., Kisten' O.V. Kachestvo zhizni – indikator jeffektivnosti sochetannoj terapii jepilepsii nizkimi dozami antikonvul'santov i transkranal'noj magnitnoj stimuljacii. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2012; 4 (3): 41-47.
7. Evstigneev V.V., Kisten' O.V. Transkranal'naja magnitnaja stimuljacija v kompleksnoj terapii jepilepsii. *Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii*. 2013; 7 (2): 20-26.
8. Zenkov L.R. Klinicheskaja jepileptologija. M. 2010; 308 s.
9. Kisten' O.V., Evstigneev V.V., Ulashchik V.S., Dubovik B.V. Transkranal'naja magnitnaja stimuljacija v diagnostike i lechenii jepilepsii. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. 2009; 4: 99-108.
10. Kisten' O.V. Rol' impul'snyh magnitnyh polej v povyshenii poroga sudorozhnoj gotovnosti mozga. *ArsMedica*. 2011; 6 (42): 59-64.
11. Kisten' O.V. Jeffekty ritmicheskoj transkranal'noj magnitnoj stimuljacii v pikrotoksinovoj modeli sudorog. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. 2011; 4 (4): 160-171.
12. Kisten' O.V., Evstigneev V.V., Dubovik B.V. Jeksperimental'noe obosnovanie sochetannogo primenenija ritmicheskoj transkranal'noj magnitnoj stimuljacii i antikonvul'santov. *Medicinskie novosti*. 2012; 1: 83-88.
13. Kisten' O.V. Jeffektivnost' transkranal'noj magnitnoj stimuljacii v korazolovoj modeli jepilepsii. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. 2012; 5 (1): 38-48.
14. Kisten' O.V., Evstigneev V.V. Klinicheskaja karakteristika jeffektivnosti sochetannogo primenenija transkranal'noj magnitnoj stimuljacii i antikonvul'santov v terapii jepilepsii. 2012; 8 (63): 150-160.
15. Kisten' O.V. Ocenka jeffektivnosti transkranal'noj magnitnoj stimuljacii u pacientov s jepilepsiej po parametram migatel'nogo refleksa. 2012; 8 (63): 142-149.
16. Kisten' O.V., Ulashchik V.S., Evstigneev V.V. Protivosudorozhnoe dejstvie impul'snyh magnitnyh polej v jelektroshokovoj modeli. *Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija*. 2012; 4: 9-13.
17. Kisten' O.V., Evstigneev V.V. Nejometabolicheskie jeffekty ritmicheskoj transkranal'noj magnitnoj stimuljacii u pacientov s jepilepsiej po dannym protonnoj magnitno-rezonansnoj spektroskopii. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2013; 3 (57): 46-52.
18. Muhin K.Ju., Petruhin A.S., Rykova E.A. Pobochnye jeffekty antikonvul'santov pri lechenii idiopatichekoj generalizovannoj jepilepsii. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 1997; 7: 25-31.
19. Nikitin S. S., Kurenkov A. L. Magnitnaja stimuljacija v diagnostike i lechenii boleznej nervnoj sistemy. M. 2003; 378 s.
20. Odinak M.M., Bazilevich S.N., Dyskin D.E., Prokudin M.Ju. Vozmozhnosti i opyt primenenija funkcional'nyh metodov nejrovizualizacii v jepileptologii. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2010; 2 (3): 45-50.
21. Akamatsu N. Fueta Y., Endo Y. et al. Decreased susceptibility to pentylenetetrazol-induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rat Ansel D.J., Pascual-Leone A., Holmes G.L. Anti-kindling effect of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci Lett*. 2003; 351 (1): 9-12.
22. Kistsen V., Evstigneev V., Dubovik B., Kravchenko E., Ulashchik V. Anticonvulsive effects of experimental transcranial magnetic stimulation. *Nonlinear Phenomena in Complex Systems*. 2011; 14 (3): 269-277.
23. Babb T.L., Brown W.J. Pathological Findings in Epilepsy. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Ed. by J. Jr. Engel. N. Y., 1987: 511-540.
24. Brodie M.J., Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002; 58 (5): 2-8.
25. Brodie M.J., Schachter S.C., Kwan P. *Fast Facts: Epilepsy*. Oxford. 2005. 127 p.
26. Cantello R., Rossi S., Varrasi C. et al. Slow Repetitive TMS for Drug-resistant Epilepsy: Clinical and EEG Findings of a Placebo-controlled Trial. *Epilepsy*. 2007; 48: 366-374.
27. Chen R., Wassermann E.M., Hallett M. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997; 48 (5): 1398-1403.
28. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T., Brodie M.J. et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): 1069-1077.
29. Erhardt A., Sillaber I., Welt T. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Increases the Release of Dopamine in the Nucleus Accumbens Shell of Morphine-Sensitized Rats During Abstinence. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 29: 2074-2080.
30. Fleischmann A., Steppel J., Leon A. The effect of transcranial magnetic stimulation compared with electroconvulsive shock on rat apomorphine-induced stereotypy. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 1994; 4: 449-450.
31. Fleischmann A., Sternheim A., Fleischmann A., Etgen A.M. Transcranial magnetic stimulation downregulates beta-adrenoreceptors in rat cortex. *J. Neural Transm*. 1996; 103: 1361-1366.
32. Funke K., Ben-Ali A. Modulation of Cortical Inhibition by rTMS – Findings Obtained from Animal Models. *J. Physiol*. 2011; 589: 4423-4435.
33. Graff-Guerrero A., Gonzales-Olvera J., Ruiz-Garcia M., Avila-Ordóñez U., Vauquier V., Garcia-Reyna J.C. rTMS reduces focal brain hyperperfusion in two patients with EPC. *Acta Neurol Scand*. 2004; 109 (4): 290-296.
34. Gur E. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. *Neuroreport*. 2000; 11 (13): 2925-2929.
35. He J., Hsiang H.L., Wu C., Mylvaganam S., Carlen P.L., Zhang L. Cellular mechanisms of cobalt-induced hippocampal epileptiform discharges. *Epilepsia*. 2009; 50 (1): 99-115.
36. Huang M., Yu J.M., Wang X.M., Wang L. The effects of pretreatment with low frequency transcranial magnetic stimulation on rats with pilocarpine-induced seizures. *Chinese Journal of physical medicine and rehabilitation*. 2009; 3 (4): 228-231.
37. Glauser T. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47: 1094-1120.
38. Ilmoniemi R., Virtanen J., Ruohonen J. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*. 1997; 8 (16): 3537-3540.
39. Keck M.E., Welt T., Post A. Neuroendocrine and Behavioral Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in a Psychopathological Animal Model Are Suggestive of Antidepressant-like Effects. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 24: 337-349.
40. Köhling R., Vreugdenhil M., Bracci E., Jefferys J.G.R. Ictal Epileptiform Activity Is Facilitated by Hippocampal GABA_A Receptor-Mediated Oscillations. *The Journal of Neuroscience*. 2000; 20 (18): 6820-6829.
41. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med*. 2000; 342: 314-319.
42. Lisanby S.H., Luber B. rTMS in primata: intracerebral measurement of rTMS and EST induced voltage in vivo. *EEG Clin. Neurophysiol*. 1998; 107: 79.
43. Michael N., Gosling M., Reutemann M., Kersting A. et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur. J. Neurosci*. 2003; 17 (11): 2462-2468.
44. Miller M.B., Toschi N., Kresse A.E. Long-Term Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Increases the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cholecystokinin mRNA, but not Neuropeptide Tyrosine mRNA in Specific Areas of Rat Brain. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23: 205-215.
45. Ogawa A., Ukai S., Yamamoto M. Slow repetitive transcranial magnetic stimulation increases somatosensory high-frequency oscillations in humans. *Neurosci. Lett*. 2004; 3 (358): 193-196.
46. Panayotopoulos A. *Principles of Therapy in the Epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer. 2007: 155-184.
47. Pascual-Leone A., Davey N.J., Rothwell J., Wassermann E.M., Puri B.K. *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. London. 2002. 406 P.
48. Post A., Mariannne B., Keck M.E. Repetitive transcranial magnetic stimulation in rats: evidence for aneuro protective effect in vitro and in vivo. *Eur. J. Neurosci*. 1999; 11 (9): 3247-3254.
49. Rossini P.M., Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic and research potential. *Neurology*. 2007; 68: 484-488.
50. Rotenberg A., Muller P., Birnbaum D. et al. Seizure suppression by EEG-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat. *Clin Neurophysiol*. 2008; 119 (12): 2697-2702.
51. Song Y.J., Tian X. Effects of transcranial magnetic stimulation on hippocampus metabolic function in rats with temporal lobe

- epilepsy. Chinese Journal of Physical medicine and rehabilitation. 2005; 27 (2): 75-78.
52. Speer A.M., Benson B.E., Kimbrell T.K., Wassermann E.M. et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: relationship to baseline cerebral activity on PET. J. Affect. Disord. 2009; 115 (3): 386-394.
 53. Wei S., Wei F., Wei M., Wang D. et al. Low-Frequency Repetitive transcranial magnetic stimulation for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy. Clin. EEG and Neuroscience. 2011; 42: 40-44.
 54. Zangen A., Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. Neuroreport. 2002; 13 (18): 2401-2405.
 55. Zhang J.Q., Yu J.M., Wang X.M., Zhao H.N. et al. Effects of pretreatment with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on expressions of hippocampus GAD65 and NMDAR-1 in rats with pilocarpine-induced seizures. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology. 2008; 15 (6): 430-433.
 56. Zhong L.T., Sarafian T., Kane D.J., Charles A.C., Mah S.P. et al. Bcl-2 inhibits death of central neural cells induced by multiple agents. Proc. Natl. Acad. Sci. 1993; 90 (10): 4533-4537.

PROBABLE ANTICONVULSIVE MECHANISMS OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION AND PREDICTORS OF ITS EFFECTIVITY

Kisten O.V., Evstigneev V.V.

Belarusian medical academy of postgraduate education (Belarus, Minsk)

Abstract: the data of analysis of probable anticonvulsive mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) are presented on the article. The analysis bases on review of scientific publications and proper researches. Clinical, neurophysiological and neurovisualization predictors of complex therapy with rTMS course effectivity are interpreted what permit to prognoses the outcomes of new technology using and lead stimulation with reliable result of effectivity.

Key words: *epilepsy, repetitive transcranial magnetic stimulation, anticonvulsants, anticonvulsive mechanisms, anticonvulsive effectivity predictors.*