



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.2.047>
УДК 616.853–079.8



Марьенко И.П.✉, Лихачев С.А., Костюкевич Е.П., Терехов В.С.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Фармакорезистентная эпилепсия: современное состояние проблемы и перспективы лечения в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Марьенко И.П. – идея и концепция исследования, анализ и интерпретация результатов, формулировка выводов; Лихачев С.А. – идея и концепция исследования, формулирование выводов, редактирование; Костюкевич Е.П. – обзор литературы, формирование базы данных пациентов, анализ полученных данных, статистическая обработка результатов; Терехов В.С. – формирование базы данных пациентов, анализ полученных данных.

Подана: 25.04.2024

Принята: 27.05.2024

Контакты: iramaryenko@gmail.com

Резюме

Введение. Проблема фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) остается на сегодняшний день до конца нерешенной. Электростимуляция блуждающего нерва относится к немедикаментозным видам терапии ФРЭ. Стимулятор блуждающего нерва (vagus nerve stimulator – VNS) используется в качестве вспомогательного метода лечения для снижения частоты приступов у пациентов с ФРЭ.

Цель. Оценить результаты VNS-терапии у пациентов с ФРЭ, находящихся под динамическим наблюдением с 2014 по 2024 г.

Материалы и методы. В исследование были включены 53 пациента (мужчин – 22 (42%), женщин – 31 (58%), средний возраст 31 [33,7; 28,4] год) с ФРЭ и с имплантированной VNS-системой, находящихся под динамическим наблюдением с 2014 по 2024 г.

Результаты. Применение VNS-терапии ФРЭ демонстрирует снижение частоты эпилептических приступов более чем у трети пациентов – в 19 (36%) случаях из 53, из них в 8 (15%) случаях наблюдалось снижение частоты серий приступов.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют перспективность использования VNS-терапии.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, эпилептические приступы, электростимуляция блуждающего нерва, противосудорожные препараты, хирургическое лечение

Maryenko I.✉, Likhachev S., Kastsiukevich K., Tserakhau U.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Drug-Resistant Epilepsy: Current State of the Problem and Prospects Treatment in Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Maryenko I. – formation of the purpose and design of the study, analytical interpretation of the results, formulation of conclusions; Likhachev S. – formation of the purpose and design of the study, formulation of conclusions, editing; Kastsiukevich K. – review of the literature, collection of primary material, statistical analysis, processing of results; Tserakhau U. – collection of primary material processing of results.

Submitted: 25.04.2024

Accepted: 27.05.2024

Contacts: iramaryenko@gmail.com

Abstract

Introduction. The problem of Drug-resistant epilepsy (DRE) remains today is not fully resolved. Electrical stimulation of the vagus nerve is a non-drug type of EEG therapy. Vagus nerve stimulator VNS therapy is used as an adjuvant treatment to reduce the frequency of attacks in patients with EEG.

Purpose. To evaluate the results of VNS therapy in patients with EEG who were under dynamic observation from 2014 to 2024.

Materials and methods. The study included 53 patients (men – 22 (42%), women – 31 (58%), average 31 [33.7; 28.4] years) with DRE and an implanted VNS system, who were under dynamic observation from 2014 to 2024.

Results. The use of VNS-therapy DRE demonstrates a decrease in the frequency of epileptic attacks in more than a third of patients in 19 (36%) cases out of 53, of which in 8 (15%) cases there was a decrease in the frequency of series of attacks.

Conclusion. The results obtained show promise use of VNS therapy.

Keywords: drug-resistant epilepsy, epileptic seizures, vagus nerve stimulation, anticonvulsants drugs, surgical treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является медицинской и социальной проблемой, и это заболевание не обошло ни одну страну мира. В мире не менее 65 млн человек страдают эпилепсией. При этом у 20–30% пациентов, начавшись в детском возрасте, эпилепсия остается пожизненной патологией [1]. Распространенность эпилепсии в мире составляет, по некоторым оценкам, 6,38 на 1000 населения, в России – около 3,22 на 1000 населения [2]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, заболеваемость эпилепсией взрослого населения в Беларуси, на примере изучения Минского региона в 2008–2012 гг., составляла 36,9 на 100 000 взрослого населения (исследование эпидемиологии проводилось в соответствии с руководством по проведению эпидемиологических исследований эпилепсии – Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy / ILAE) [4]. Заболеваемость эпилепсией среди детского возраста за период 2009–2014 гг. в среднем составила 0,35 на 1000 детского населения (от 0 до 18 лет),



а распространенность – 2,4 на 1000 детского населения, что соответствует показателям стран с развитой системой здравоохранения, косвенно свидетельствуя о достаточно высоком диагностическом уровне оказания специализированной медицинской помощи в Республике Беларусь [1].

Однако несмотря на достижения клинической фармакологии, разработку и внедрение противосудорожных препаратов, проблема фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) остается на сегодняшний день до конца нерешенной. Международная лига борьбы с эпилепсией опубликовала результаты продольного одноцентрового обсервационного когортного исследования M.J. Brody и P. Kwan (Великобритания) впервые в 2000 г. [8], которые показали, что медикаментозная терапия позволяла подавить приступы у 64% пациентов, это соответствовало данным более ранних эпидемиологических исследований [9]. Таким образом, в 36% случаев эпилепсия была и остается фармакорезистентной [2].

Фармакорезистентные, или лекарственно-устойчивые, формы эпилепсии – это такие формы заболевания, при которых тяжесть и частота приступов, неврологические и психиатрические сопутствующие симптомы или побочные действия лекарств не поддаются удовлетворительной коррекции и неприемлемы для пациента и/или его близких [5].

Общепризнанными критериями ФРЭ, предложенными A. Berg, являются: сохранение приступов при использовании двух противосудорожных препаратов; один приступ в месяц в течение 18 месяцев наблюдения; бесприступный период не более трех месяцев в течение 1,5 года наблюдения [10].

К основным причинам развития ФРЭ отнесены:

1. Непереносимость противосудорожных препаратов, обусловленная неврологической или соматической патологией (гепатопатии, изменения крови, поражение почек и др.).
2. Симптоматические эпилепсии при дезонтогенетических и наследственных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), при резидуально-органических нарушениях с парциальными комплексными и вторично-генерализованными приступами, при текущих неврологических заболеваниях ЦНС (рассеянный склероз, туберозный склероз, панэнцефалиты и др.).
3. Группа тяжелых эпилепсий младенчества и детства, когда быстро развивающиеся эпилептические синдромы нарушают нормальное развитие ребенка (ранняя эпилептическая энцефалопатия с ЭЭГ-паттерном «вспышка-подавление», синдромы Уэста и Леннокса – Гасто, синдром эпилептической афазии Ландау – Клеффнера и др.).
4. Неэффективность лечения эпилепсии:
 - неправильная диагностика эпилепсии (часто за эпилепсию принимают неэпилептические припадки, и наоборот), дозировка антиконвульсантов (только 10% пациентов, обращающихся по поводу некурабельных припадков, получают адекватные дозы);
 - нерациональная политерапия;
 - нарушение регулярности лечения, лечения, режима;
 - социально-семейное неблагополучие.
5. Варианты заболевания, которые обозначаются как некурабельные и/или не поддающиеся лечению, несмотря на выполнение, казалось бы, всех условий

адекватности проводимой противоэпилептической терапии. Это формы эпилепсии, при которых тяжесть и частота приступов, неврологические и психиатрические сопутствующие симптомы или побочные действия лекарств не поддаются удовлетворительной коррекции и непереносимы для пациента и/или его близких [3].

Таким образом, резистентность можно условно подразделить на относительную и абсолютную. Относительная резистентность связана с неудачным подбором лекарственных препаратов и их дозировок, нарушением режима. Беспорядочное, неэффективное лечение ведет к снижению чувствительности мембранных рецепторов и к истинной фармакорезистентности. Об абсолютной резистентности можно говорить тогда, когда любые комбинации препаратов, включая новейшие, в дозировках, обеспечивающих максимальную концентрацию в плазме, неэффективны [5].

ФРЭ – одна из самых серьезных проблем в терапии эпилепсии, она приводит к множеству тяжелых осложнений, включающих травматизм, повышение риска смерти и тяжелым психолого-психиатрическим последствиям. У пациентов с ФРЭ достоверно чаще возникают сопутствующие когнитивные (в области внимания и обработки информации, зрительная и вербальная память) и психические расстройства. Данная категория пациентов в 1,5–2 раза чаще подвержена получению черепно-мозговых травм, ожогов, повреждений зубов, конечностей и т. д. Показатель смертности у них выше по сравнению с курабельными пациентами, особенно в случаях ночных и генерализованных судорожных приступов, риск внезапной смерти у них повышается в 40 раз [3]. Осложнения при ФРЭ влекут за собой значительные экономические последствия, обусловленные потребностью в медицинской помощи данной группе пациентов, преждевременной смертностью и снижением производительности труда. Последующая реабилитация пациентов с осложнениями ФРЭ сопряжена со значительными затратами и снижением социальной активности пациента с ФРЭ и его трудоспособных родственников или опекунов.

Методы преодоления резистентности могут быть как лекарственные, так и нелекарственные. Лекарственные методы лечения – это добавление к базисной противосудорожной терапии лекарственных препаратов из других групп (например, верапамила, статинов, фитоканнабиодов) [15]. К нелекарственным методам можно отнести различные диеты (кетогенная, модифицированная диета Аткинса), которые, по мнению A. Sharma и соавторов, также способствуют снижению частоты приступов или же достижению ремиссии. Имеются разрозненные данные об эффективности иглорефлексотерапии, психотерапии, в частности о биологической обратной связи, аутогенной тренировки, а также глубокой и прогрессивной релаксации [3].

К нелекарственным методам ФРЭ относится хирургическое лечение. Показаниями к хирургическому лечению при ФРЭ являются: приступы, имеющие фокальное начало, ограничивающие повседневную жизнь и снижающие качество жизни пациента, установление критериев фармакорезистентности, наличие выраженных побочных эффектов от приема противосудорожных препаратов [4].

В настоящее время основными типами хирургического лечения ФРЭ являются: резекционные вмешательства (более радикальное, полное удаление эпилептических фокусов и потенциально возможные эпилептогенные области) – опухоли головного мозга, артериовенозные и кавернозные мальформации, резекция коры, лобэктомия, частичная лобэктомия, гемисферэктомия, селективная



амигдалогиппокампэктомия; паллиативные вмешательства (пересечение путей распространения эпилептического разряда) – каллозотомия, множественные субпиаальные насечки. Альтернативные методы – стимуляция блуждающего нерва, глубинная стимуляция головного мозга, стереотаксические деструкции, абляции [15].

Критериями эффективности лечения ФРЭ являются ремиссии припадков, уменьшение частоты их повторений более чем на 50%, а также снижение общей тяжести, повышение показателей качества жизни, позитивная динамика эпилептиформных изменений на ЭЭГ, минимизация ятрогении (минимизация лекарственного воздействия на пациента).

По данным современных исследований, эффективность хирургического лечения эпилепсии, в том числе и ФРЭ, составляет от 30 до 82% случаев. Удаление эпилептогенной зоны пациентам с ФРЭ позволяет достичь полного контроля над приступами в среднем у 68% пациентов, а также значительно улучшить качество их жизни [6].

Тем не менее резекционное вмешательство при эпилепсии всегда сопряжено с рисками осложнений. Кроме осложнений хирургического лечения эпилепсии в раннем послеоперационном периоде (внутричерепные гематомы, отек мозга, абсцессы в полости черепа, некроз кожного лоскута и др.), основным осложнением по-прежнему остаются рецидивы эпилептических приступов после операции. Рецидивы эпилептических приступов объясняет концепция формирования со временем последовательной цепи событий, включающей стадии эпилептизации нейронов, эпилептического фокуса, эпилептической системы и эпилептического мозга. Эпилептическая система зачастую включает несколько фокусов, и даже при удалении «ведущего фокуса» его роль впоследствии переходит другому, и приступы продолжаются, хотя, возможно, и в другом клиническом варианте. Поэтому возможность рецидивов приступов сохраняется даже через много лет.

Также многочисленные исследования по оценке влияния хирургического лечения на когнитивное функционирование у пациентов с эпилепсией свидетельствуют об ухудшении данных процессов. Например, после височной лобэктомии отмечалось ухудшение вербальной, зрительной, слухоречевой памяти в течение 3–10 лет после оперативного вмешательства [3, 12, 13].

Электростимуляция блуждающего нерва (vagus nerve stimulator) относится к немедикаментозным видам терапии ФРЭ и является ее хирургическим методом лечения. VNS-терапия предназначена для использования в качестве вспомогательного метода лечения для снижения частоты приступов у пациентов, страдающих эпилептическими расстройствами, с парциальными (с вторичной генерализацией или без нее) или генерализованными припадками, которые резистентны к противоэпилептическим препаратам. Имплантация стимулятора блуждающего нерва показана в случаях, когда медикаментозное лечение не дало ожидаемого результата, а радикальное хирургическое вмешательство выполнить невозможно либо проведенное ранее резекционное вмешательство не было достаточно эффективным (т. е. эпилептические приступы рецидивировали с прежней частотой) [11].

VNS-терапия обладает противосудорожным воздействием в нескольких направлениях:

- 1) улучшает мозговое кровообращение в таламусе и коре головного мозга;
- 2) модифицирует синтез и высвобождение нейромедиаторов (норэпинефрин, ГАМК, серотонин, аспартат).

Таким образом нейростимуляция VNS приводит к снижению порога возбудимости и повышению тонуса в стриопаллидарной системе, мозжечке и тем самым активирует собственную антиэпилептическую систему головного мозга, а также десинхронизирует иктальные электроэнцефалографические паттерны [7].

VNS-система состоит из имплантируемого генератора электрических импульсов, электрода и внешней системы программирования, которая используется для изменения параметров стимуляции. VNS-система имеет несколько режимов стимуляции: стандартный режим (непрерывная подача слабых электрических импульсов), режим «Магнита» (гиперстимуляция или дополнительная стимуляция «по требованию», осуществляемая в ручном режиме).

Метод имеет преимущества среди ряда других инвазивных методов лечения эпилепсии в связи с обратимостью и отсутствием побочных эффектов и/или клинически значимых осложнений (все имплантируемые части системы могут быть удалены или полностью отключены, если не достигается желаемого эффекта). Хотя VNS-терапия и относится к инвазивным техникам, однако в отличие от других хирургических методов лечения эпилепсии проводится без использования вживления электродов и/или иного механического воздействия на структуры головного мозга. Это способствует уменьшению рисков осложнений после хирургического лечения эпилепсии в раннем и отдаленном послеоперационных периодах.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты VNS-терапии у пациентов с ФРЭ, находящихся под динамическим наблюдением с 2014 по 2024 г.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 53 пациента (мужчин – 22 (42%), женщин – 31 (58%), средний возраст 31 [33,7; 28,4] год) с ФРЭ и с имплантированной VNS-системой, находящихся под динамическим наблюдением с 2014 по 2024 г. Длительность заболевания до имплантации VNS-системы в большинстве случаев (в 40%) составила от 11 до 22 лет. Симптоматические формы заболевания установлены в 21 (40%) случае, неуточненные – в 32 (60%). Из них 9 (17%) пациентов имеют в анамнезе хирургическое лечение эпилепсии. У 49 (92%) пациентов фокальная форма эпилепсии, у 4 (8%) – генерализованная. Терапевтический эффект VNS-терапии считался достигнутым при снижении частоты эпилептических приступов и их повторений и/или снижении продолжительности и выраженности эпилептических приступов более чем на 50% [14, 16, 17].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Применение VNS-терапии ФРЭ демонстрирует снижение частоты эпилептических приступов более чем у трети пациентов – в 19 (36%) случаях из 53, из них в 8 (15%) случаях наблюдалось снижение частоты серий приступов. В 10 (19%) случаях из 53 наблюдалась трансформация приступов в виде снижения продолжительности и выраженности приступов.

У 53 (100%) пациентов с ФРЭ подтверждено наличие частых эпилептических приступов, из них моторного типа было 27 (51%) случаев, немоторного типа – 10 (19%), комплексного типа – 16 (30%). Из всех случаев склонность к серийности приступов отмечалась в 19 (36%) случаях, без серий – 34 (64%). Количество случаев с тенденцией к вторичной

Влияние стимулятора блуждающего нерва на клинические проявления ФРЭ: частота, характер эпилептические приступов
Effect of the vagus nerve stimulator on the clinical manifestations of DRE: frequency, nature of epileptic seizures

Приступы	Снижение частоты			Снижение частоты в серии	Без изменений частоты	Всего	Трансформация приступов	
	<50%	=50%	>50%				Снижение вы- раженности	Снижение длительности
Немоторные / простые и сложные – соматосенсорные – вегетативно-висцеральные – с нарушением психических функций – гипомоторные с нарушением сознания	2	1	2	2	3	10	2	1
Моторные / простые и сложные – без марша и с маршем – адверсивные – постуральные – фонаторные – с двигательными автоматизмами – генерализованные судорожные	4	5	5	4	9	27	2	2
Комплексные – сочетание моторных и не- моторных, абсансы типичные/атипичные	5	3	3	2	3	16	2	1
Всего	11	9	10	8	15	53	6	4
Вторично-генерализованные судорожные	7	1	2	–	13	23	5	2

генерализации эпилептических приступов было 13 (25%), оставшиеся 40 (76%) – без генерализации. При анализе влияния VNS-терапии на характер эпилептических приступов и их трансформацию было установлено, что наибольший положительный результат был достигнут в снижении частоты моторных приступов – 14 (26%). Результаты применения VNS для лечения пациентов с ФРЭ представлены в таблице.

Полученные данные указывают на то, что применение VNS-терапии у пациентов с ФРЭ позволяет оптимизировать результаты лечения и тем самым способствует улучшению качества жизни у данной категории пациентов.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализ результатов использования VNS-терапии ФРЭ в Республике Беларусь продемонстрировал перспективность ее использования. Стимуляция блуждающего нерва позволила улучшить результаты лечения более чем у трети (36%) пациентов с ФРЭ. В результате исследования установлено, что VNS-терапия значительно повышает контроль над приступами (способствует уменьшению частоты, тяжести

приступов), сокращает постиктальный период, усиливает положительное действие противосудорожной терапии, что позволит в перспективе снизить лекарственную нагрузку на пациента, улучшить психоэмоциональное состояние и когнитивные функции пациента и способствовать значительному улучшению качества жизни.

Знания и наличие должной информации об эффективности различных методов лечения ФРЭ позволят устранить проблемы терапии и недостатки организации медицинской помощи для данной категории пациентов. В настоящее время имеется необходимость в решении сложных задач – разработке и внедрении современных методик лечения, алгоритмов отбора и наблюдения, тактики ведения пациентов с ФРЭ. Поиск реальных путей, повышающих эффективность лечения ФРЭ с помощью нейростимуляции, прежде всего направлен на установление предикторов эффективности данного метода лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shalkevich L.V., Kudlach A.I., Volchok V.I. Epidemiology of epilepsy in the pediatric population of the Republic of Belarus. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsokova. Special issues.* 2016;116(11):98–102. doi: jnevro201611611198-102. (in Russian)
2. Malyshev S.M., Alekseyeva T.M., Khachatryan V.A. et al. Pathogenesis of drug-resistant epilepsy. *Literature reviews.* doi: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.79-87. (in Russian)
3. Lebedeva A.I. et al. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsokova. Special issues.* 2018;118(10–2):27–36. (in Russian). doi: 10.17116/jnevro201811810227.
4. Dokukina T.V., Golubeva T.S., Matveychuk I.V. *Results of a pharmacological study of epilepsy in Belarus 2008–2012.* (in Russian). Available at: <https://Pharmacoeconomics.ru>
5. Shershever A.S. Ways to optimize surgical treatment of pharmacoresistant epilepsy. Ural State Medical University. Federal State Budgetary Educational Institution.
6. Krylov V.V., Gekht A.B. et al. Long-term results of surgical treatment of patients with risk-dependent forms of epilepsy. *Journal named after N.N. Burdenko "Issues of neurosurgery"* 2021;85(5). (in Russian)
7. Kozlovskiy V.L. et al. On the physiological basis and some prospects for the further development of antiepileptic drugs. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsokova. Special issues.* 2011;111(11):101–105. (in Russian)
8. Brody M.J., Kwan P. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl J Med.* 2000;342:314–319. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
9. Sander J.W.A.S. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia.* 1993;34(6):1007–1016. doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02126x.
10. Kotov A.S., Firsov K.V., Sandu Ye.A. Drug-resistant epilepsy. *Clinical lecture. RMJ.* 2021;6:33–39. (in Russian)
11. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342(5):314–319. doi: 10.1056/NEJM200002033420503.
12. Gomez-Ibanez A., McLachlan R.S., Miresattari S.V. et al. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;130:69–73. doi: 10.1016/j.eplesyres.2017.01.011.
13. Ayvazyan S.O. *Surgical treatment of epilepsy in children: indications question of pre-surgical examination.* M., 2017. (in Russian)
14. Lipatova L.V., Skoromets T.A., Gromov S.A. et al. Experience of using vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy. *RMJ. Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2011;3(4):47–49. (in Russian)
15. Pharmacological group – Antiepileptic drugs. RLS: register of medicines of Russia. Available at: https://www.risnet.ru/fg_index_id_289.htm.
16. Brouwers van der Vlis T.A.M., Schijns O.E.M.G., Schaper F.L.W.V.J. et al. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for drugs-resistant epilepsy. *Neurosurg Rev.* 2019;42(2):287–296. doi: 10.1007/s10143-017-0941-x.
17. Fiest K.M., Sauro K.M., Wiebe S. et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology.* 2017;88(3):296–303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509.
18. Mironov M.B., Chebanenko N.V., Burd S.G., et al. The effectiveness of antiepileptic therapy in patients with epileptic syndromes associated with myoclonic seizures. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(4):51–59. (in Russian)