

Транскраниальная магнитная стимуляция в комплексной терапии эпилепсии

В.В. Евстигнеев, О.В. Кистень

Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Беларусь)

Представлен анализ результатов клинического, электроэнцефалографического (ЭЭГ) и нейровизуализационного исследований 19 пациентов с эпилепсией, которым проведен курс ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) наряду с приемом субтерапевтических доз антиконвульсантов. Установлено, что рТМС частотой 1 Гц низкой интенсивности над проекцией височной доли в сочетании с антиконвульсантами способна уменьшать число эпилептических приступов в неделю на 91,9% в течение курса данной процедуры и на 75% – спустя месяц после завершения сочетанной терапии. Курсовое применение рТМС приводит к уменьшению количества интериктальных разрядов и числа пациентов с интериктальными эпилептическими ЭЭГ-феноменами, что наблюдается не только в период проведения стимуляции, но и в течение последующих 4–12 недель. Магнитная стимуляция вызывает долгосрочные изменения в картине ЭЭГ – увеличение индекса и улучшение частотно-пространственной структуры альфа-ритма, снижение индекса тета-ритма и патологического бета-ритма, уменьшение количества и размеров фокусов тета- и бета-ритмов. Применение рТМС низкой частоты и интенсивности в комплексной терапии эпилепсии вместе с субтерапевтическими дозами антиконвульсантов позволяет избежать развития побочных эффектов, обеспечивая высокую противосудорожную эффективность.

Ключевые слова: эпилепсия, лечение, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция

Современные возможности лечения эпилепсии, которые основаны на длительном регулярном приеме антиэпилептических препаратов (АЭП), позволяют достичь ремиссии либо уменьшения количества приступов у 60–70% пациентов. Необходимым условием такого результата является правильное определение типа приступов или формы эпилепсии и назначение соответствующих препаратов.

Редукция частоты приступов является сложной задачей; для этого нередко приходится неоднократно менять антиконвульсанты и их дозы, а также комбинации применяемых препаратов. Важной проблемой остается безопасность, переносимость и возникновение побочных эффектов АЭП. Достаточно часто негативные последствия терапии, обусловленные побочными реакциями, могут превосходить положительный результат купирования приступов. Большинство антиконвульсантов оказывают негативное влияние на ЦНС, психическую сферу и когнитивные функции, нередко трансформируют клиническое проявление заболевания и изменяют электрофизиологические показатели, усложняя течение эпилепсии. Некоторые побочные реакции связаны с влиянием препаратов на ферменты печени, вызывая их индукцию или ингибирование, вытесняя другие препараты из связей с белками. Эти реакции приводят к повышению скорости метаболизма, способствуя снижению плазменной концентрации АЭП. Частота побочных эффектов и осложнений антиэпилептической терапии остается достаточно высокой и составляет, по данным разных авторов, 7–25% [1, 2].

При возникновении неприемлемых побочных явлений приходится отказываться от приема препарата даже при условии его эффективности в отношении контроля приступов и назначить новую схему терапии.

Приблизительно у 39% пациентов с эпилепсией требуется проведение политерапии. В результате возникают риски

повышения частоты побочных эффектов, неблагоприятных лекарственных взаимодействий и тератогенности, а также трудности в оценке эффективности и побочных проявлений отдельного препарата. Лекарственные взаимодействия часто становятся причиной уменьшения эффективности лечения и развития побочных реакций [3, 24, 25]. В свою очередь лекарственные взаимодействия могут быть аддитивными, синергичными или антагонистическими и иметь положительное либо отрицательное влияние или приводить к комбинации этих эффектов.

Механизм действия используемых АЭП различен, для большинства из них он полностью не изучен. Основными предполагаемыми механизмами являются блокада вольтаж-зависимых ионных каналов, повышение активности ингибиторной ГАМКергической системы и снижение активности возбуждающей глутаматергической системы мозга. Использование в политерапии комбинации АЭП с одним и тем же механизмом действия порой приводит не к повышению эффекта, а к вероятности усиления побочных реакций.

В связи с вышеуказанным необходим поиск современных стратегий с использованием комбинаций противосудорожных средств в минимальных дозах с немедикаментозными средствами и физическими факторами, такими как ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция. Данное направление начинает достаточно активно изучаться в экспериментальной и клинической неврологии [4, 10–12].

Механизмы рТМС связаны с ее возможностью вызывать эффекты долговременного постсинаптического торможения в возбуждающих нейротрансмиттерных системах и редукцию возбудимости нейронов через инактивацию вольтаж-зависимых каналов [18, 19]. Поиск новых методов нейростимуляции направлен на оптимизацию режимов воздействия, которые позволят снизить терапевтическую

дозировку антиконвульсантов и обеспечить нивелирование их побочных эффектов. Конечным этапом использования альтернативных методик лечения эпилепсии является снижение вероятности возникновения и распространения пароксизмальной активности с ее клиническими проявлениями.

Разработка стратегий лечения эпилепсии прежде всего изучается на различных моделях экспериментальных судорог (тест максимального электрошока, коразоловая и пикротоксиновая пробы). Показано, что рТМС способна изменять структуру и продолжительность фаз припадка в тесте максимального электрошока. Наиболее эффективным режимом магнитной стимуляции оказалась частота 1 Гц интенсивностью 20% от максимальной магнитной индукции (ММИ), что проявлялось отсутствием максимальной экстензии задних конечностей и редукцией длительности феномена педалирования [6, 8, 22, 23].

Полученные в коразоловой модели судорог данные показали, что индукция магнитного поля оказывает влияние на все фазы припадка. В экспериментальных сериях наиболее четко меняются такие параметры, как порог судорожной готовности (латентный период миоклонусов), а также количество животных, защищенных от судорог в 3 и 5 баллов; наблюдается также значимое уменьшение продолжительности припадка. Проведение рТМС приводит к отсутствию клонических судорог как основного показателя антиконвульсивного действия у 50% животных при использовании режима частотой 1 Гц интенсивностью 20% от ММИ [7, 8, 22, 23].

Проведенное на пикротоксиновой модели судорог исследование также позволило выявить противосудорожное действие рТМС в отношении редукции различных проявлений припадка. Латентный период начала судорог удлинялся в большей степени при частоте 1 Гц интенсивностью 20% от ММИ [5].

Таким образом, результаты предварительных исследований обосновывают стратегию клинического использования рТМС в лечении эпилепсии, заключающуюся в возможной комбинации АЭП и рТМС [9].

Пациенты и методы исследования

Изучены результаты клиничко-анамнестического, электроэнцефалографического и нейровизуализационного исследований у 19 пациентов с эпилепсией (6 мужчин и 13 женщин, средний возраст $31,1 \pm 1,9$ лет). Продолжительность заболевания (от дебюта) составила $20,75 \pm 2,58$ лет. Критериями включения были: а) достоверный диагноз с определением эпилептического синдрома и типа припадков в соответствии с рекомендациями Международной противозэпилептической Лиги; б) необходимость снижения доз АЭП до субтерапевтических вследствие побочных эффектов; в) отсутствие абсолютных противопоказаний к проведению рТМС (металлические клипсы в тканях мозга, электронный водитель ритма сердца или другие пейсмейкеры). У пациентов, вошедших в группу исследования, были исключены психические заболевания и прогрессирующие поражения мозга.

Восемь пациентов принимали монотерапию (топирамат, вальпроат натрия или ламотриджин), одиннадцать – комбинацию АЭП (топирамат либо ламотриджин в сочетании

с вальпроатом натрия). Дозировка антиконвульсантов не менялась в течение трех месяцев до проведения рТМС. Следует отметить, что АЭП назначались в субтерапевтических дозах, поскольку больные отмечали побочные эффекты от больших доз препаратов (тремор пальцев рук, выпадение волос, изменение массы тела, общую слабость, сонливость и др.).

Накануне исследования пациенты наблюдались нами в динамике на протяжении 2–10 лет. Исследование было разделено на три периода: базовый (3 месяца), период проведения рТМС (10 дней) и период после курса сочетанного лечения (от 1 до 3 месяцев). В течение всего времени наблюдения каждый пациент вел ежедневник, в котором отмечались тип приступа, время его возникновения и длительность. Дизайн исследования не включал плацебо-контроль из этических соображений, поскольку известно, что рТМС при лечении эпилепсии имеет плацебо-эффект в 0–2% случаев [13].

Воздействие импульсным магнитным полем осуществляли над зоной проекции височной доли головного мозга с использованием кольцевого индуктора ИК-02-150 магнитного стимулятора Нейро-МС (Россия). Сторона стимуляции определялась в зависимости от результатов клинического обследования, данных МРТ и ЭЭГ. рТМС проводилась импульсным магнитным полем бифазными импульсами длительностью импульса 250 мкс с интервалом между пачками импульсов 1 с и длительностью пачки 10 с. Использовали частоту стимуляции 1 Гц при интенсивности импульсного магнитного поля 20% от ММИ. Продолжительность сеанса составляла 10 мин, курс стационарного лечения – 10 ежедневных процедур.

ЭЭГ-обследование проведено амбулаторно в динамике – в первый день госпитализации (до и после первой процедуры рТМС), после пятого и десятого сеансов магнитной стимуляции, а также ежемесячно в течение 3 месяцев от начала комплексной терапии. Регистрация ЭЭГ выполнялась на 21-канальном энцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВМП» (Нейрософт, Россия). Анализ включал обнаружение эпилептиформных ЭЭГ-феноменов, а также оценку амплитуды (максимальной и средней) и индекса основных ритмов (альфа-, бета-, тета- и дельта) с определением фокусирования. Локализация фокуса эпиактивности (ЭА) определялась с помощью спектрального анализа и программы BrainLoc. Для градации представленности ЭА нами использовалась шкала, предложенная R. Cantello и соавт. (2007 г.), по числу феноменов ЭА (2 и менее феноменов ЭА, от 2 до 5, более 5) [15]. Анализ частоты приступов проводился в течение каждой недели.

Для статистической обработки использовали алгоритмы программы Statistica 6.0. Применяли дисперсионный анализ ANOVA с post-hoc анализом (критерий Тьюки и Ньюмена-Кейлса). Для оценки непараметрических результатов использовали критерий Уилкоксона, качественных параметров – критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены в формате $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ при уровне достоверной значимости $p < 0,05$.

Результаты

Все обследованные нами пациенты имели полиморфные припадки, которые у 13 пациентов (68,4%) представляли

собой сочетание простых, сложных парциальных и генерализованных приступов, у 3 (15,8%) – простые парциальные и генерализованные приступы, у 3 (15,8%) – сложные парциальные приступы с вторичной генерализацией. У 14 из 19 пациентов выявлен факт перинатальной патологии.

Всем пациентам выполнена магнитно-резонансная томография, в т.ч. у части из них – в диффузионно-взвешенном режиме. Неокортикальные поражения выявлены у 5 пациентов (26,3%), мезиальный темпоральный склероз – у 6 (31,6%), их сочетание – у 8 обследованных (42,1%).

За время курса терапевтической рТМС не было зарегистрировано негативных реакций. Пациенты после рТМС отмечали уменьшение чувства тяжести в голове, снижение интенсивности головных болей, улучшение фона настроения, что объективизировано с использованием нейропсихологических тестов Бека и Спилбергера–Ханина.

В течение базового периода у пациентов наблюдалось $2,6 \pm 0,9$ приступов в неделю. Во время комплексной терапии средняя частота приступов снизилась до $0,39 \pm 0,13$ /нед. (-85%) ($p=0,01$), к концу курса рТМС – до $0,21 \pm 0,078$ /нед. (-91,9%) ($p=0,015$).

В течение месяца после завершения курса рТМС частота эпилептичных приступов оставалась достоверно более низкой по сравнению с базовым периодом. После курса рТМС частота приступов в неделю составила в среднем $0,65 \pm 0,23$ на протяжении одного месяца, что соответствовало редукции приступов на 75% (рис. 1). Post-hoc анализ показал достоверные отличия по частоте приступов базового периода от периодов наблюдения на протяжении 1, 2, 3 и 4 недель после окончания курса рТМС ($F=4,7$, $p=0,015$, $p=0,015$, $p=0,0044$, $p=0,016$ соответственно).

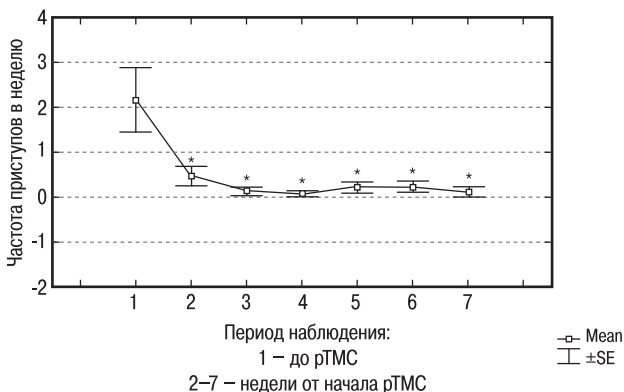


рис. 1: Частота приступов до и после курса рТМС.

* – статистически значимые отличия от значений базового периода.

У 13 пациентов (68,4%) в течение первой недели рТМС и у 15 пациентов (87,9%) в течение 2-й недели ($p<0,0001$) приступов не наблюдалось. В последующие четыре недели число пациентов без приступов значимо превышало базовые значения и имело тенденцию к снижению: 16, 14, 13 и 12 соответственно ($p<0,0001$) (рис. 2).

Согласно результатам ЭЭГ-исследования, 13 пациентов (68,4%) до рТМС имели эпилептиформную активность в

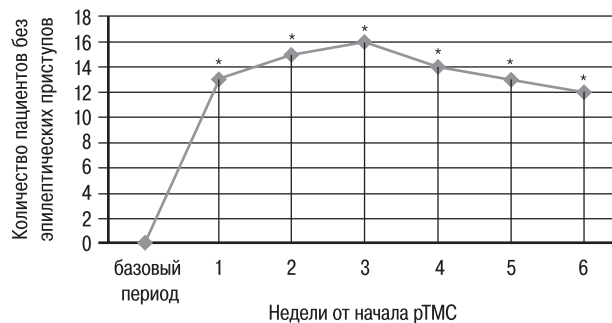


рис. 2: Число пациентов без приступов до и после курса рТМС.

* – статистически значимые отличия от значений базового периода.

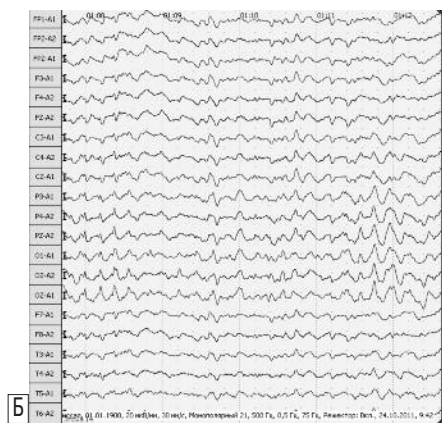
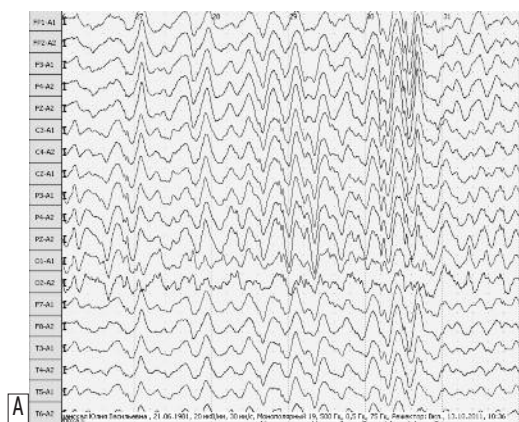


рис. 3: Выраженность пароксизмальной активности до (А) и после (Б) курса рТМС.

виде спайков, острых волн, комплексов острая волна-медленная волна и вспышек тета-волн. После 10 процедур рТМС число пациентов с интериктальными эпилептическими ЭЭГ-феноменами снизилось – только у 6 больных регистрировались спайки и острые волны ($p=0,025$). Данный результат сохранялся в течение 1 месяца после сочетанной терапии (рис. 3, 4).

До проведения рТМС среднее число интериктальных разрядов составляло $142,7 \pm 27,8$, к концу курса рТМС – $47,79 \pm 7,8$ ($p=0,02$), через 1 месяц от начала комплексной терапии – $56,86 \pm 9,3$ ($p=0,04$).

При обработке данных ЭЭГ с использованием программы «BrainLoc» средний диполь локализовался у 12 пациентов в

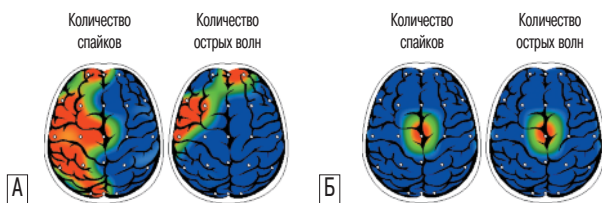


рис. 4: Результаты картирования эпилептиформной активности до (А) и после (Б) курса рТМС.

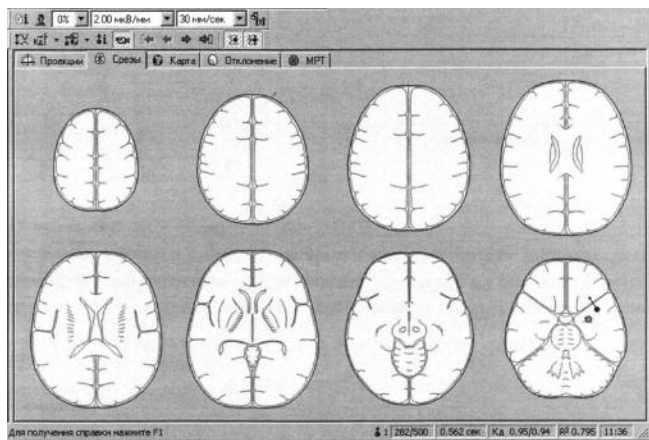


рис. 5: Локализация очага поражения мозга и среднего диполя по результатам «BrainLoc» (стрелкой показан участок мезиального склероза).

правой, а у 7 – в левой височной доле, что совпадало с результатами МРТ-обследования (рис. 5).

У всех обследуемых в первый день госпитализации было выявлено снижение мощности альфа-ритма, ее значение составило $23 \pm 3,67\%$, амплитуда альфа-ритма была в пределах до $15,46 \pm 1,78$ мкВ. Доминирующая частота альфа-ритма у 83,4% пациентов находилась в пределах нормы – $9,9 \pm 0,2$ Гц, частота – менее 9 Гц – регистрировалась у 16,6% больных. Спектральный анализ частотно-пространственной структуры альфа-ритма выявил его инверсию у 58,3% пациентов.

Повышение индекса тета-ритма на фоновой ЭЭГ более чем на 30% отмечалось у 46,2% пациентов. Патологическое фокусирование тета-ритма обнаружено в 100% случаев. При обнаружении нескольких фокусов тета-ритма (вторичные очаги) локализация одного из них совпадала с расположением источника эпилептической активности (первичный очаг).

После 10 процедур рТМС у всех пациентов происходило увеличение индекса альфа-ритма ($p=0,004$). Восстановление

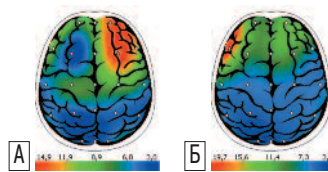


рис. 6: Индекс тета-ритма до (А) и после 10 процедур рТМС (Б) у пациентки Д.

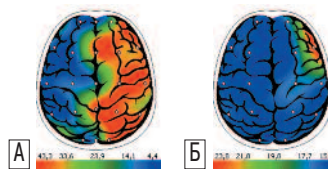


рис. 7: Индекс тета-ритма до (А) и после 10 процедур рТМС (Б) у пациентки Л1.

частотно-пространственной структуры альфа-ритма отмечено у 50,6% пациентов, у которых данный показатель был нарушен до терапии с курсом рТМС ($p=0,027$).

У 18,8% обследованных отмечался феномен «миграции» тета-ритма в противоположное полушарие (рис. 6). Снижение индекса тета-ритма зарегистрировано у 84,6% пациентов, при этом после курса рТМС данный показатель на фоновой ЭЭГ не превышал нормальных значений ($p=0,045$). В случае сохранения фокусирования тета-ритма (15,4%) его размеры значительно уменьшались (рис. 7), а вторичные очаги фокусирования тета-ритма редуцировались. Увеличение амплитуды альфа-ритма и снижение амплитуды тета-ритма в группе обследованных не было статистически значимым ($p=0,43$ и $p=1,0$ соответственно).

Определяется феномен «миграции» тета-ритма в противоположное полушарие после 10 процедур рТМС.

Патологическое фокусирование низкочастотного бета-ритма до начала сочетанной терапии зарегистрировано у всех пациентов. Курсовое применение рТМС привело к уменьшению размеров фокуса бета-ритма и его исчезновению в височных отделах у 57% ($p<0,05$) (рис. 8).

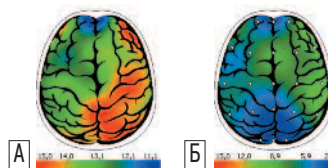


рис. 8: Индекс бета-ритма до (А) и после 10 процедур рТМС (Б) у пациентки Л2.

Через 1 месяц от начала проведения рТМС сохранялось значимое снижение количества интериктальных разрядов ($p<0,05$). Спустя месяц у 30% пациентов сохранялось увеличение индекса альфа-ритма и нормализация его частотно-пространственной структуры ($p<0,04$). Снижение индекса тета-ритма отмечено у 50% пациентов, при этом данный показатель на фоновой ЭЭГ превышал нормальные значения только в одном случае ($p=0,025$).

Таким образом, ЭЭГ-параметры имели тенденцию к нормализации за счет увеличения мощности альфа-ритма с преобладанием средних частот (9–10 Гц), снижения пред-

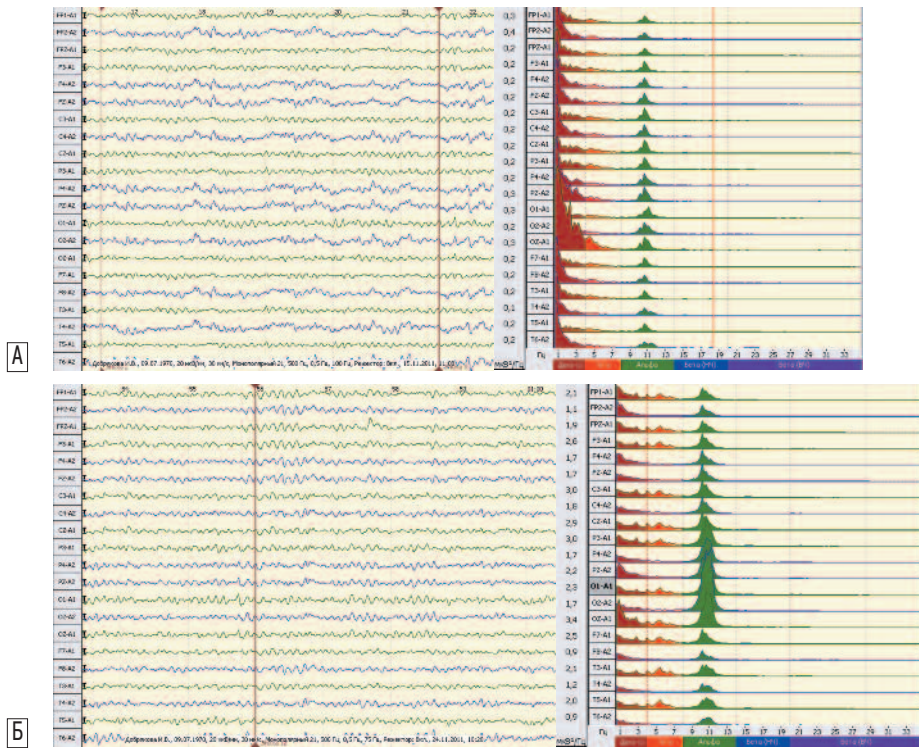


рис. 9: ЭЭГ и спектральный анализ мощности до (А) и после (Б) рТМС у пациентки А.

ставленности патологической медленноволновой и высокочастотной активности (рис. 9).

Обсуждение

В ряде исследований, посвященных лечению эпилепсии с использованием рТМС, показано снижение числа приступов и интериктальной пароксизмальной активности. Прослеживается вариабельность результатов, которая была связана с разнообразием как эпилептических синдромов у пациентов, так и параметров магнитной стимуляции. Применение предложенной нами методики рТМС привело к выраженной редукции частоты приступов не только в течение курса стимуляции, но и спустя 1–3 месяцев после завершения сочетанной терапии. Более того, выбранная интенсивность импульсного магнитного поля (20% от ММИ) и позиция индуктора (над зоной проекции височной доли) позволили проводить терапию, не получая побочных эффектов, которые возникают при рТМС, по мощности близкой к моторному порогу (головная боль, боли в мышцах шеи и контралатеральных конечностей).

Полученные результаты свидетельствуют о снижении частоты приступов на 91,9% в течение курса рТМС и на 75% в последующие 4 недели. Эти результаты подтверждают данные других авторов, которые получили снижение частоты приступов на 50–72% [14, 16, 17, 21, 26–31]. Высокая эффективность рТМС в нашем исследовании, по-видимому, обусловлена относительной однородностью исследуемой группы, а также параметрами импульсного магнитного поля и зоной стимуляции. Согласно полученным нами данным, 87,9% пациентов не имели приступов к концу проведения сочетанной терапии, данный показатель достоверно отличался от базового уровня на протяжении последующих 1–3 месяцев.

Имеются работы с использованием рТМС частотой 1 Гц и интенсивностью 120% от моторного порога (МП) в течение

15 минут на протяжении 5 дней у 12 больных с парциальными приступами: такая стимуляция не приводила в значимой редукции частоты приступов [31]. Возможно, это связано с использованием более высокой интенсивности магнитного поля и применением восьмиобразного индуктора. В других исследованиях рТМС частотой 1 Гц и интенсивностью, равной 100% от МП, проводимой над vertex круглым индуктором в течение 30 минут дважды в день (5 дней) у 17 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией также не возникало достоверного снижения числа приступов [30]. Использование высокоинтенсивного магнитного поля, по нашему мнению, вызывает активацию возбудимых систем мозга, что не позволяет активно включиться ингибиторным противоэпилептическим механизмам и достичь необходимого тормозного воздействия на эпилептогенез.

Использование подпороговой стимуляции при частоте 0,3 Гц интенсивностью 90% от МП (100 стимулов в день, 2 раза в неделю в течение трех месяцев над vertex) у 5 больных показало достоверную эффективность рТМС [14]. Следует отметить, что в данном случае наилучший эффект достигнут у больных с кортикальной дисплазией, у которых снижение числа приступов достигало 43,1%. рТМС частотой 0,5 Гц (65% от ММИ) у 8 больных и частотой 1 Гц (70% от ММИ) у 12 пациентов с использованием восьмиобразного койла над зоной кортикальной дисплазии (также в течение 5 дней) приводила к снижению частоты приступов на 57,3%, сохранявшемуся в течение месяца [16, 17].

М. Kinoshita и соавт. использовали рТМС частотой 0,9 Гц (90% от МП) в течение 5 дней у 7 пациентов с фармакорезистентной экстраатемпоральной эпилепсией. Частота всех приступов снизилась на 19,1%, причем простые парциальные приступы урежались на 7,4%, а сложные парциальные приступы – на 35,9% [21]. Более того, магнитная стимуляция частотой 1 Гц у 6 пациентов с *epilepsia partialis continua*

во время припадка приводила к прекращению приступа на 30 минут у 50% пациентов и на сутки и более – у остальных 50% больных [26].

R. Cantello и соавт. использовали рТМС частотой 0,3 Гц при интенсивности, равной 100% от МП, круглым индуктором, располагающимся над vertex, в течение 5 дней у 43 больных с фокальными неокортикальными эпилептическими синдромами. Было обнаружено снижение числа приступов по сравнению с периодом до магнитной стимуляции, что было наиболее выражено на 3-й неделе после курса рТМС. В данном исследовании у 1/3 пациентов снизились число и продолжительность пароксизмальной эпилептической активности на ЭЭГ [15]. В исследовании с более длительным курсом рТМС (2 недели) над эпилептогенной зоной (0,5 Гц, 120% от МП) отмечено достоверное снижение частоты припадков на 71% в течение этого времени, а в течение последующих двух месяцев – на 50% [27]. Последнее сообщение о возможности применения низкочастотной (0,5 Гц, 90% от МП) рТМС в течение 2 недель содержит информацию о снижении числа приступов в неделю у 17 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией на 60%, числа дней с приступами – на 42,5%, распространенности эпилептической активности – на 15,9% [28]. Очевидно, что современные исследования противосудорожной эффективности рТМС развиваются в

направлении удлинения временного промежутка воздействия магнитного поля, а анализ предыдущих работ показал наилучший результат в случае использования низкоинтенсивной магнитной стимуляции. Метаанализ, проведенный в 2011 г., установил гетерогенность групп и методик рТМС при эпилепсии. При этом была выявлена безопасность и эффективность магнитной стимуляции, особенно в случае кортикальной дисплазии [20].

Согласно современным представлениям и результатам экспериментальных исследований, механизм модуляторных ингибиторных изменений связан с возможностью рТМС вызывать долговременную синаптическую депрессию или долговременную потенциацию. Эти длительно существующие феномены, возможно, лежат в основе противосудорожных эффектов низкочастотной магнитной стимуляции.

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования с использованием рТМС и субтерапевтических доз АЭП показал, что курсовое использование такого лечебного подхода позволяет уменьшить число приступов и интериктальных разрядов. Применение рТМС низкой частоты и интенсивности в комплексной терапии эпилепсии позволяет избежать развития побочных эффектов, обеспечивая высокую противосудорожную эффективность.

Список литературы

1. 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.
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. М.: МИА, 2010.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010.
4. Кистень О.В. Итоги и перспективы развития транскраниальной магнитной стимуляции в неврологии. Новости медико-биологических наук 2010; 3: 112–123.
5. Кистень О.В. Эффекты ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в пикротоксиновой модели судорог. Новости медико-биологических наук 2011; 4: 160–171.
6. Кистень О.В. Оценка противосудорожного действия импульсных магнитных полей в модели первично-генерализованных судорог. Мед. панорама 2011; 7: 54–58.
7. Кистень О.В. Роль импульсных магнитных полей в повышении порога судорожной готовности мозга. ArsMedica 2011; 6: 59–64.
8. Кистень О.В. Противосудорожные эффекты транскраниальной магнитной стимуляции в эксперименте. Известия Нац. акад. наук Беларуси 2011; 2: 64–69.
9. Кистень О.В., Евстигнеев В.В., Дубовик Б.В. Экспериментальное обоснование сочетанного применения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции и антиконвульсантов. Мед. новости 2012; 1: 83–89.
10. 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.
11. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО, 2003.
12. Никитин С.С., Куренков А.Л. Методические основы транскраниальной магнитной стимуляции. М.: ИПЦ МАСКА, 2006.
13. Bae E.H., Theodore W.H., Fregni F. et al. An estimate of placebo effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011; 20: 355–359.
14. Brasil-Neto J., de Araujo D.P., Teixeira W.A. et al. Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2004; 62: 21–25.
15. 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.
16. Fregni F., Thome-Souza S., Berman F. et al. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2005; 83: 57–62.
17. Fregni F.A., Otachi P., do Valle A. et al. Randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann. Neurol.* 2006; 60: 447–455.
18. Funke K., Ben-Ali A. Modulation of cortical inhibition by rTMS – findings obtained from animal models. *J. Physiol.* 2011; 589: 4423–4435.
19. Hoffmann R.E., Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1093–1102.
20. Hsu W.Y., Cheng C.H., Lin M.W. et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2011; 96: 231–240.
21. Kinoshita M., Ikeda A., Begum T. et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy: a pilot study. *Seizure* 2005; 14: 387–392.
22. Kisten V., Evstigneev V., Dubovik B. et al. Anticonvulsive effects of experimental transcranial magnetic stimulation. *Nonlinear Phenomena in Complex Systems* 2011; 14: 269–277.

23. Kisten V., Evstigneev V., Dubovik B. et al. Substantiation of rTMS parameters to reduction of experimental convulsions. *Epilepsia* 2011; 52: 161.
24. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. 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.
25. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 314–319.
26. Rotenberg A., Bae E.H., Takeoka M. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsy partialis continua. *Epilepsy Behav.* 2009; 14: 253–257.
27. Santiago-Rodríguez E., Cárdenas-Morales L., Harmony T. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure* 2008; 17: 677–683.
28. Sun W., Fu W., Mao W. et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. *Clin. EEG Neurosci.* 2011; 42: 40–44.
29. Tergau F., Neumann D., Rosenow R. et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of drug-resistant epilepsy: interim analysis of a placebo-controlled study. *Epilepsia* 2002; 43: 53.
30. Tergau F., Neumann D., Rosenow R. et al. Can epilepsies be improved by repetitive transcranial magnetic stimulation? Interim analysis of a controlled study. *Clin Neurophysiol.* 2003; 56: 400–405.
31. Theodore W.H., Chen R., Vega-Bermudez F. et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002; 52: 560–562.

Transcranial magnetic stimulation in complex therapy of epilepsy

V.V. Evstigneev, O.V. Kisten'

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Belarus)

Key words: epilepsy, treatment, repetitive transcranial magnetic stimulation

Analysis of clinical, electroencephalographic and neuroimaging data of 19 patients with epilepsy after a course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with sub-therapeutic doses of anticonvulsants was performed. It was found that 1 Hz low-frequency temporal rTMS combined with anticonvulsants helps to reduce the number of weekly seizures by 91.9% during the course of this procedure, and by 75% during the month after completion of the combined course. rTMS courses lead to reduction of interictal epileptiform activity and decrease in the number of patients with pathological epileptic

EEG phenomena, which may be seen not only in the stimulation period, but also during the following 4–12 weeks. rTMS has the long lasting effects on EEG parameters: increase in the alpha-rhythm power with frequency-spatial structure improvement, and decrease in the theta-rhythm and pathological beta-rhythm with minimization of the number and size of their foci. The use of low-frequency and low-intensity rTMS together with sub-therapeutic doses of anticonvulsants allows avoiding the development of side effects and ensuring high anti-seizure activity.

Контактный адрес: Евстигнеев Виктор Владимирович – докт. мед. наук, проф. каф. неврологии и нейрохирургии Белорусской медицинской академии последилового образования. 220119, РБ, Минск, ул. П. Бровки, 3/3. Тел.: +375 17 295 43 48, факс: +375 17 296 45 16; e-mail: w.evst@tut.by;

Кистень О.В. – доц. каф. неврологии и нейрохирургии.