

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი  
ხელნაწერის უფლებით

მაია ალხიძე

ფარმაცორებისტენტული ეპილეფსიის მახასიათებლები

და

ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის პერსპექტივები საქართველოში

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად  
მედიცინაში



უნივერსიტეტის  
გამოცემლობა

თბილისი

2016

**სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია:**

ქ. თბილისში, შპს “ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტის”  
ეპილეფსიის კონტროლისა და პრევენციის სამეცნიერო-პრაქტიკულ ცენტრში

**სამეცნიერო ხელმძღვანელი - ალექსანდრე ცისკარიძე,** მედ. მეც. დოქტორი, ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ასოცირებული პროფესორი.

**სამეცნიერო თანახელმძღვანელი – სოფიო კასრაძე,** მედ. მეც. დოქტორი, კავკასიის საერთაშორისო უნივერსიტეტის ასოცირებული პროფესორი

**კონსულტანტი - ანდრო ზანგალაძე -** მედ. მეც. დოქტორი. Virtua Neuroscience, Voorhees, აშშ

**რეცენზენტები:**

**ნინო ტატიშვილი –** მედ. მეც. დოქტორი, პროფესორი, დ. ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, მ. იაშვილის კლინიკის ნეირომეცნიერებათა დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

**მიხეილ ოკუჯავა –** მედ. მეც. დოქტორი, პროფესორი, კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი

## სარჩევი

სარჩევი .....	3
შესავალი.....	4
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	12
I. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის ეპიდემიოლოგიური მონაცემები.....	12
II. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის დეფინიცია .....	14
III. ფარმაკორეზისტენტობის ბიოლოგიური საფუძველი.....	15
IV. ფარმაკორეზისტენტობის ფორმები .....	17
V. ფარმაკორეზისტენტობის განვითარების პრედიქტორები .....	18
VI. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის დიაგნოსტიკა.....	19
პირველი საფეხური.....	20
ა) მკურნალობის გამოსავალის შეფასება.....	20
ბ) დიაგნოსტიკური კვლევები.....	22
ც) “ცრუ” ფარმაკორეზისტენტობა .....	24
ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის დიაგნოსტიკის მეორე საფეხური.....	26
VII. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მკურნალობის მეთოდები.....	27
ანტიკონვულსიური პრეპარატების კვლევა (trial).....	27
ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობა.....	28
ცთომილი ნერვის სტიმულაცია.....	32
კეტოგენური დიეტა.....	32
VIII. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის გართულებები .....	33
IX. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის ეკონომიკური ტვირთი.....	34
თავი 2. კვლევის მიზანი და ამოცანები.....	41
თავი 3. საკვლევი პირები და კვლევის მეთოდოლოგია.....	42
I. საკვლევი ჯგუფის ფორმირება.....	42
II. საკონტროლო ჯგუფის ფორმირება.....	46
III. ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის პროტოკოლის შემუშავება.....	46
IV. პრექირურგიული შეფასება და ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის პილოტირება.....	49
თავი 4. კვლევის შედეგები.....	50
I. ფარმაკორეზისტენტობის რისკ-ფაქტორები .....	61
II. მონაცემთა შეჯამება და ეპილეფსიის კონსილიუმი .....	61
III. ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის პოტენციური კანდიდატების განსაზღვრა.....	65
IV. ეპილეფსიის პრექირურგიული შეფასების არაინვაზიური პროტოკოლის შემუშავება.....	66
V. საქართველოში ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის პილოტირება.....	72
თავი 5 განხილვა.....	85
თავი 6 დასკვნები და რეკომენდაციები.....	107
Resume.....	111
გამოყენებული ლიტერატურა:.....	113

## შესავალი

### პრობლემის აქტუალობა და კვლევის სიახლე

ეპილეფსია აღენიშნება მსოფლიო მოსახლეობის 1%-ს (50 მილიონზე მეტი ადამიანი), რომლის ძირითადი ნაწილი ბავშვობისა და ხანდაზმულობის ასაკის პაციენტია (World Health Organization, 2016). დაავადება ხასიათდება განმეორებითი ეპილეფსიური გულყრებით, რომელთა კუპირებისთვის მოწოდებული სადიაგნოსტიკო და სამკურნალო მეთოდების პრინციპები ყველა ასაკში ერთნაირია და გულისხმობს ეპილეფსიური გულყრის ფენომენოლოგიის განსაზღვრას, დაავადების ეტიოლოგიური ფაქტორებისა და დაავადებულის ფსიქიკური ფუნქციების შეფასებას, აღნიშნული მონაცემების საფუძველზე სწორ სინდრომოლოგიურ დიაგნოსტიკასა (Engel, 2001) და შესაბამისი ანტიეპილეფსიური პრეპარატის დანიშვნას ადეკვატური თერაპიული დოზით. აღნიშნული პრინციპების დაცვის შემთხვევაში, დაავადებულთა 70-75%-ში ეპილეფსიური გულყრების სრული შეწყვეტა მიიღწევა, დაავადებულთა დანარჩენ 1/3-ს, ადეკვატური ანტიეპილეფსიური მკურნალობის მიუხედავად, გულყრებისგან სრული განთავისუფლების მინიმალური შანსი გააჩნია (Semah et al. 1998; Kwan & Brodie 2000).

ეპილეფსიასთან მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის (ILAE) 2010 და 2013 წლის რეკომენდაციებით, ორი ადეკვატური ანტიკონვულსიური მედიკამენტური სქემის (მონო- ან პოლითერაპიული რეჟიმი) მიმართ გულყრების დაუმორჩილებლობის შემთხვევაში, ეპილეფსია განისაზღვრება, როგორც მკურნალობის მიმართ რეზისტენტული (Kwan et al. 2010).

პრობლემისადმი ფართო სამეცნიერო ინტერესის მიუხედავად, ფარმაკოთერაპიის განვითარების მექანიზმი ჯერ კიდევ დაუდგენელია. ბოლოდროინდელი კვლევების მიხედვით, გამოყოფილია სხვადასხვა ფაქტორი, რომლებსაც პროგნოზული მნიშვნელობა ენიჭებათ ეპილეფსიის ფარმაკოლოგიური მკურნალობის მიმართ რეზისტენტობის ჩამოყალიბებაში. აღნიშნულ ფაქტორთა შორის გამოყოფილია ეპილეფსიური გულყრის ტიპი და ეპილეფსიური სინდრომი, დიაგნოსტიკებამდე არსებული გულყრათა სიხშირე, დაავადების მანიფესტაციის ასაკი, ეპილეფსიის მიმდინარეობის ხანგრძლივობა და სხვა (Semah et al. 1998), თუმცა მათ შორის ყველაზე მნიშვნელოვანია გულყრის ტიპი.

დადგენილია, რომ გენერალიზებულ ეპილეფსიურ სინდრომებთან შედარებით, ფარმაკორეზისტენტობის განვითარების ალბათობა გაცილებით უფრო მაღალია ფოკალური გულყრების არსებობის შემთხვევებში (Picot et al., 2008); გულყრების ეტიოლოგიის მიხედვით კი ფარმაკორეზისტენტობის განვითარების ყველაზე მაღალი რისკი თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანებით გამოწვეულ და უცნობი ეტიოლოგიის ფოკალურ ეპილეფსიებთან ასოცირდება. ასეთ შემთხვევებში, თავის ტვინში გულყრების განმაპირობებელი დაზიანებებიდან განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ჰიპოკამპის სკლეროზსა და კორტიკულ მალფორმაციებს (Semah et al. 1998).

ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსია (ფრე) მნიშვნელოვანი სამედიცინო და ფსიქო-სოციალური პრობლემაა როგორც სპეციალისტებისა და დაავადებულთა ოჯახებისთვის, ისე ჯანდაცვის სისტემისა და საზოგადოებისთვის. იგი ასოცირებულია სიკვდილობის მაღალ რისკთან. ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგის (ILAE) მონაცემების მიხედვით, ფარმაკორეზისტენტული გულყრების მქონე პირებში 26-ჯერაა გაზრდილი უეცარი სიკვდილის განვითარების რისკი (Tomson et al., 2005) საკმაოდ მაღალია ეპილეფსიური სტატუსის, პაციენტთა ტრავმატიზმისა და უნარშეზღუდულობის განვითარების მაჩვენებლები, რაც ასოცირებულია მათი სიცოცხლის ხარისხის დაბალ მაჩვენებლებთან. ფრე-ის მქონე პაციენტები მუდმივად საჭიროებენ ძვირადღირებულ მკურნალობასა და სოციალურ დახმარებას, ხშირად სჭირდებათ მკურნალობის სტაციონარული რეჟიმი და სტაციონარში ხანგრძლივი დაყოვნება, რაც მნიშვნელოვან ფინანსურ დანახარჯებს მოითხოვს. ამიტომ, დაავადებულთა ძირითადი უმრავლესობა საყურადღებო ფსიქო-სოციალური და ეკონომიკური პრობლემების წინაშე დგას, რაც ასევე მძიმე ტვირთია დაავადებულის მთელი ოჯახისა და ჯანდაცვის სისტემისთვის. აქედან გამომდინარე, ფარმაკორეზისტენტობის განმსაზღვრელი მიზეზების დადგენა, მათი დროული გამოვლენა და მკურნალობის ეფექტური გზების ძიება ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი გამოწვევაა თანამედროვე ეპილეფტოლოგიაში.

ამ მხრივ, ბოლო პერიოდში, განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა ეპილეფსიის ქირურგიულ მკურნალობას, რადგან საერთაშორისო გამოცდილების მიხედვით, ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ გულყრების სრული კონტროლის მიღწევა შესაძლებელია შემთხვევათა -30-85%-ში (Schmidt & Stavem, 2009; Rosenow & Lüders, 2001).

მნიშვნელოვანი განკურნების ეფექტით გამოირჩევა საფეთქლის წილის ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის შემთხვევები, განსაკუთრებით ეფექტურია ეპილეფსიის ქირურგია დაავადების ადრეულ ეტაპებზე, რადგან ასეთ პაციენტთა 30% შემდგომში აღარ საჭიროებს ანტიეპილეფსიური პრეპარატებით მკურნალობას (Schmidt & Stavem, 2009).

ზოგ შემთხვევაში, ეპილეფსიის ქირურგიულ მკურნალობას სასიცოცხლო მნიშვნელობა აქვს, რადგან ეს მეთოდი ერთადერთი საშუალებაა ეპილეფსიური გულყრების შემცირება-შეწყვეტისა და პაციენტის სიცოცხლის შენარჩუნებისთვის. საქართველოში ეპილეფსია ჯანდაცვის პრიორიტეტულ მიმართულებად აღიარებულია 2005 წლიდან, როდესაც შეიქმნა და ამოქმედდა სახელმწიფო პროგრამა “ეპილეფსიის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა”. აღნიშნული პროგრამის ფარგლებში შესაძლებელი გახდა ეპილეფსიის დიაგნოსტიკის წარმოება მულტიდისციპლინური კვლევებითა და ვალიდური პროტოკოლებით, დიაგნოსტიკის პროცესში ფსიქო-სოციალური პროფილის საკვლევი ინსტრუმენტების დანერგვა და “ეპილეფსიის რეგისტრის” ფორმირება საერთაშორისო სტანდარტებისა და ქვეყნის ჯანდაცვის სისტემაზე მორგებული პარამეტრების მიხედვით. შედეგად, მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა დაავადების სინდრომული დიაგნოსტიკის, ანტიკონვულსანტებით მკურნალობისა და დაავადებულთა მეთვალყურეობის ხარისხი.

აღნიშნული სახელმწიფო პროგრამის ხელშეწყობით, WHO/ILAE/IBE-სთან ერთად (ჯანმო/ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგა/ეპილეფსიის საერთაშორისო ბიურო) ქართული ორგანიზაციების მიერ (“ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტის ეპილეფსიის ცენტრი”, “ეპილეფსია და გარე სამყარო”) საქართველოში განხორციელებული “ეპილეფსიის სადემონსტრაციო პროექტის” ფარგლებში წარმოებული ეპიდემიოლოგიური კვლევებით დადგენილია, რომ ქვეყანაში აქტიური ეპილეფსიის მქონე დაავადებულთა პოპულაცია 40 000-ს აღწევს (გავრცელება – 8.8/1000) (Lomidze et al., 2012) და მათგან თითქმის ნახევარს სტრუქტურული გენეზის ფოკალური ეპილეფსია აქვს (Lomidze et al., 2012). ზემოაღნიშნულ მონაცემებს თუ გავითვალისწინებთ (Semah et al. 1998), ასეთი პაციენტები ფარმაკორეზისტენტობის განვითარების/არსებობის მაღალი რისკის ქვეშ უნდა იმყოფებოდნენ, მაგრამ ამის შესახებ ინფორმაცია უცნობია, რადგან ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების გავრცელებისა და მათი გამომწვევი მიზეზების შესახებ კვლევები საქართველოში დღემდე არ ჩატარებულა, შედეგად,

ქვეყანაში არ არსებობს ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მართვისათვის აუცილებელი სამედიცინო მომსახურება და არ არის დანერგილი ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის მეთოდოლოგია. თუ დასავლეთ ევროპასა და ჩრდილოეთ ამერიკაში ჩატარებული კვლევების შედეგებს დავეყრდნობით (Semah et al., 1998; Rosenow & Lüders, 2001), საქართველოში მცხოვრები 40 000-მდე ეპილეფსიის მქონე პაციენტიდან ფარმაკორეზისტენტული გულყრების პოტენციური კანდიდატების რაოდენობა 10-12 ათასს უნდა აღწევდეს, რომლებიც, ქვეყანაში შესაბამისი სამედიცინო მომსახურებისა და ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის მეთოდების არარსებობის გამო, მოკლებულნი არიან ადეკვატურ სამედიცინო დახმარებას. თანამედროვე მეთოდოლოგიების სიმწირე მნიშვნელოვნად აუარესებს დაავადებულთა ჯანმრთელობის მდგომარეობასა და მათი ოჯახების ცხოვრების ხარისხს, ზრდის პაციენტთა ინვალიდობისა და სიკვდილობის რისკს. საქართველოში ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის დანერგვისა და განვითარების შესაძლებლობების შესაფასებლად, საწყის ეტაპზე, აუცილებელია ისეთი პარამეტრების განსაზღვრა, როგორცაა ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების ეპიდემიოლოგიური მაჩვენებლები, მათი ეტიოლოგიური და მკურნალობის პროგნოზული ფაქტორები, მატერიალურ-ტექნიკური და ინტელექტუალური რესურსი, მომსახურების დანერგვის ეტაპები და მოცულობა. ეს სწორედ ის აუცილებელი პარამეტრებია, რომელთა უქონლობა აფერხებს ქვეყანაში ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის მომსახურების დანერგვის პროცესს.

**კვლევის მიზანი:** საქართველოში ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების ეპიდემიოლოგიური მაჩვენებლების შესწავლა, მათი ეტიოლოგიური ფაქტორების შეფასება და ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის პერსპექტივების განსაზღვრა.

**ამოცანები:**

1. საქართველოში ეპილეფსიის რეზისტენტული ფორმების ეპიდემიოლოგიური პარამეტრების შესწავლა;
2. ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების განმსაზღვრელი რისკ-ფაქტორების შეფასება ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტთა პროტოკოლირებული კვლევების შედეგების მიხედვით;

3. საქართველოში ეპილევსიის ქირურგიული მკურნალობის პერსპექტივების შეფასება და ეფექტური სამოქმედო გეგმის შემუშავება ქვეყნის ჯანდაცვის სისტემაზე მორგებული სამედიცინო მომსახურების დანერგვის ხელშეწყობის მიზნით;
4. საქართველოში ეპილევსიის არაინვაზიური პრე-ქირურგიული დიაგნოსტიკის პროტოკოლის შემუშავება და პილოტირება;
5. საქართველოსთვის, ადგილობრივი შესაძლებლობების გათვალისწინებით, ეპილევსიის ქირურგიული მკურნალობის პროტოკოლის ადაპტირება და ნეიროქირურგიული მკურნალობის პილოტირება;
6. კვლევის მონაცემთა ანალიზი და შედეგების შეფასება, დასკვნებისა და პრაქტიკული რეკომენდაციების მომზადება.

### **კვლევის დაფინანსების წყარო**

სახელმწიფო პროგრამა “ეპილევსიის პროფილაქტიკა და მკურნალობა” – პროგრამის ფარგლებში 2010-2011 წ.წ. წარმოებული კვლევებისა (ეპილევსიის პირველადი სადიაგნოსტიკო კვლევები ეროვნული პროტოკოლის მიხედვით) და მკურნალობის შედეგების რევიზიის საფუძველზე მოხდა ეპილევსიის წამლდაქვემდებარებული და ფარმაკორეზისტენტული ფორმების იდენტიფიცირება და საკვლევი ჯგუფების ფორმირება.

**შოთა რუსთაველის სახელმწიფო სამეცნიერო ფონდის** გრანტი უცხოეთში მოღვაწე თანამემამულეთა მონაწილეობით ერთობლივი კვლევებისთვის - ”საქართველოს პოპულაციაში ეპილევსიის რეზისტენტული ფორმების განმსაზღვრელი რისკ-ფაქტორებისა და ეპიდემიოლოგიური პარამეტრების შესწავლა” (DI/40/8-313/11) – გრანტის ფარგლებში წარმოებულია ეპილევსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების მქონე პაციენტების განმეორებითი მულტიდისციპლინური გაღრმავებული კვლევები (გულყრის ფენომენოლოგიის რევიზია, გულყრის ეტიოლოგიური ფაქტორის დადგენა, კოგნიტური ფუნქციების შეფასება, სტანდარტული ევგ-კვლევა დინამიკაში, სინდრომოლოგიური დიაგნოსტიკა, მკურნალობის რეჟიმებისა და მათი ადეკვატურობის შეფასება).

კვლევა შესრულებულია ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტის (ნნი) ბაზაზე 2012-2014 წ.წ. (საგრანტო ხელშეკრულება №16/04)



## **ნაშრომის მეცნიერული სიახლე**

### **საქართველოში**

#### **პირველად იქნა შესწავლილი:**

- ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების ეპიდემიოლოგიური მაჩვენებლები,
- ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების ეტიოლოგიური ფაქტორები;

#### **პირველად იქნა შემუშავებული**

- თავის ტვინის “მრგ-კვლევის პროტოკოლი ეპილეფსიის დროს” (ბავშვებისთვის, მოზრდილებისთვის);
- ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის პრექირურგიული დიაგნოსტიკისა და ქირურგიული მკურნალობის შესაფასებელი კონსილიუმის ფორმატი;
- ეპილეფსიის პრექირურგიული დიაგნოსტიკის მულტიდისციპლინური გუნდის შემადგენლობის სტანდარტი საერთაშორისო მოთხოვნების შესაბამისად;

#### **პირველად იქნა შეფასებული ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის შესაძლებლობა;**

- გასული საუკუნის 80-იანი წლების შემდეგ პირველად განხორციელდა ეპილეფსიის ნეიროქირურგიული მკურნალობა თანამედროვე საერთაშორისო სტანდარტებისა და რეკომენდაციების მიხედვით.

**პირველად განისაზღვრა** საქართველოში ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის შესაძლებლობა და შემუშავდა ქირურგიული სერვისის დანერგვის ეტაპობრივი სქემა.

#### **ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება**

- ფარმაკორეზისტენტობის რისკ-ფაქტორების დადგენა მნიშვნელოვნად შეუწყობს ხელს ფრე-ის მქონე პირთა იდენტიფიკაციას დაავადების ადრეულ ეტაპებზე და მათ დროულ მიმართვას პრექირურგიული შეფასებისთვის.
- ეპილეფსიის პრექირურგიული კვლევის პროტოკოლის მიხედვით შესაძლებელი იქნება ფარმაკორეზისტენტული გულყრების მქონე პაციენტთა დიაგნოსტიკა და დიფერენციული დიაგნოსტიკა, აუცილებელი სტანდარტული კვლევების წარმოება და ეპილეფსიის ქირურგიისთვის ადეკვატური კანდიდატების შერჩევა, ჰიპერ-დიაგნოსტიკის თავიდან აცილება. აღნიშნული

მნიშვნელოვნად ხარჯთეფექტური იქნება როგორც პაციენტის, ისე სახელმწიფოსთვის, რადგან ასეთი მომსახურების არარსებობის გამო პაციენტები ხშირად მიმართავენ ევროპისა თუ მსოფლიოს სხვა ქვეყნების კლინიკებს, ზოგჯერ, არაადეკვატურ შემთხვევებშიც, რაც ხელს უწყობს მოსახლეობის გადატაკებას და სახელმწიფოდან ადგილობრივი კაპიტალის გადინებას.

- ეპიდემიის ქირურგიული მკურნალობის სამსახურის ადგილობრივ დონეზე დანერგვა მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს გაცილებით უფრო მეტი პაციენტის ჯანმრთელობის მდგომარეობას და საგრძნობლად შეამცირებს ეპიდემიის ტვირთის სიმძიმეს, რადგან ამჟამად, პაციენტთა უმეტესობას არა აქვს საზღვარგარეთ მკურნალობის შესაძლებლობა, ადგილზე ვერ იღებს ადეკვატურ მომსახურებას და დრამატულად უუარესდება დაავადების მიმდინარეობა.
- მომსახურების დანერგვა მნიშვნელოვან ეკონომიკურ დანაზოგს მოუტანს სახელმწიფო ბიუჯეტს, რადგან, აუცილებლობის შემთხვევაში, საზღვარგარეთ მკურნალობის ხარჯების ძირითად ნაწილს სწორედ სახელმწიფო ბიუჯეტი გამოყოფს სხვადასხვა ტიპის ინდივიდური სოციალური დახმარებების სახით.
- მომსახურების დანერგვა ხელს შეუწყობს ქვეყანაში სიღარიბის დაძლევის პროცესს, რადგან ადეკვატური სამედიცინო მომსახურების მისაღებად პაციენტებს რამდენჯერმე უწევთ საზღვარგარეთ გამგზავრება, რისთვისაც საჭირო თანხების მოძიებას, ხშირად, საკუთარი საცხოვრებლის გაყიდვით ახერხებენ. შედეგად, ქვეყანაში იზრდება სიღარიბის ზღვარს ქვემოთ მყოფი მოსახლეობის რაოდენობა, რაც მძიმე ტვირთად აწევს სახელმწიფოს.

### **სამეცნიერო ნაშრომის მოცულობა და სტრუქტურა**

1. დისერტაცია წარმოდგენილია ქართულ ენაზე; 133 გვერდზე; ძირითადი ნაწილი მოიცავს 110 გვერდს; შედგება 6 თავისგან; შეიცავს დასკვნებს, პრაქტიკულ რეკომენდაციებს, რეზიუმეს ინგლისურ ენაზე და გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხას (289 ლიტერატურული წყარო);
2. ნაშრომში წარმოდგენილია 19 ცხრილი, 2 დიაგრამა, 3 სქემა და 11 სურათი.

### **დისერტაციის დასაცავად წარსადგენი ძირითადი დებულებები**

- კვლევის დაგეგმვის, განხორციელების ეტაპების, საკვლევი პროტოკოლის შექმნისა და საკვლევი ჯგუფის ფორმირება;
- კვლევის მეთოდოლოგია და კვლევის შედეგების შესაფასებელი კრიტერიუმები;
- მიღებული შედეგების ანალიზი;
- საქართველოში ფარმაკორეზისტენტული ეპილევსიის ქირურგიული მკურნალობის ყველაზე მორგებული მოდელის დემონსტრაცია;
- დასკვნები და რეკომენდაციები, ეპილევსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების ადრეული დიაგნოსტიკის, აუცილებელი კვლევებისა და ეფექტური მართვის საკითხებზე ჯანდაცვის ყველა რგოლისთვის.

## პუბლიკაციები

### სტატიები:

1. Alkhidze M, Lomidze G, Khvadagiani M, Kasradze S, Tsiskaridze A, Characteristics and early predictors of pharmaco-resistant epilepsy - Study in Georgia (Accepted in Acta Neurologica Belgica)
2. Kasradze S., Alkhidze M., Lomidze G., Japaridze G., Tsiskaridze A., Zangaladze A. Perspectives of epilepsy surgery in resource-poor countries: a study in Georgia Acta Neurochir 2015; 157 (9): 1533-1540. DOI 10.1007/s00701-015-2496-3
3. ნ. გზირიშვილი, მ. ალხიძე, ე. ტოგონიძე, გ. ლომიძე, ა. ცისკარიძე, ს. კასრაძე ეპილევსიის სუბიექტური ზემოქმედების ხარისხი ფოკალური ეპილევსიური გულყრების მქონე ქართულ პოპულაციაში. სამედიცინო აკადემიის ჟურნალი 2014, №1; გვ: 5-14.

### აბსტრაქტები:

1. Frith R, Bergin P, Jayabal J, Korosec M, Rodriguez-Leyva I, Alkhidze M, Iniesta I, Tripathi M, D'Souza W, Smith P, Beghi E, EpiNet Study Group The epinet-first trials now recruiting patients with newly diagnosed epilepsy Journal of the Neurological Sciences 10/2015 357(1);e144 DOI: DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.492>
2. Kasradze S, Ediberidze T, Alkhidze M, Maisuradze L. Sleep-related problems and restless legs syndrome in the children with learning and developmental disorders Sleep Medicine, 12/2013;14(1):e166, DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.385>

3. Kasradze S, Maisuradze L, Zhizhiashvili L, Alkhidze M. Insomnia Complaints in a Georgian Population with Epilepsy, *Sleep Medicine*;12/2009;10. DOI:10.1016/S1389-9457(09)70183-2
4. Alkhidze M, Maisuradze L, Kasradze S, Evaluating Sleep Problems in Georgian General Population: A Pilot Study, *European Journal of Neurology*, 2011;18(2)66:343
5. Alkhidze M, Maisuradze L, Kasradze S. "Subjective sleep quality, insomnia and depression in the Georgian general population: preliminary findings". *Journal of Sleep Research*, 2012; European Sleep Research Society, JSR 21(1):1-371

## თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

### I. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის ეპიდემიოლოგიური მონაცემები

ეპილეფსია ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ქრონიკული ნევროლოგიური დაავადებაა, რომელიც აღენიშნება მსოფლიოს ნებისმიერი ასაკისა და სქესის 50 მილიონამდე ადამიანს (WHO, 2016). დაავადების გავრცელების ზოგადპოპულაციური მაჩვენებელი 4-10 დაავადებულია ყოველ 1000-ზე (Duncan et al., 2006; De Boer et al., 2008), რომელთა რიცხვს ყოველწლიურად 40-190 ახალი შემთხვევა ემატება ყოველ 100 000 მოსახლეზე (Hauser et al., 1993; Sander & Shorvon, 1993; Sander J 2003; Kotsopoulos et al., 2002; Burneo et al., 2005; Duncan et al., 2006; Hirtz et al., 2007, Banerjee et al., 2009).

ეპილეფსია განსაკუთრებულად ხშირია ბავშვობის, მოზარდობისა და ხანდაზმულობის ასაკში (70-100 ყოველ 100 000), ხოლო შედარებით იშვიათი - მოზრდილებში (30 ყოველ 100 000) (Forsgren et al., 2005).

განვითარებულ ქვეყნებთან შედარებით, აქტიური ეპილეფსიის გავრცელება გაცილებით უფრო მაღალია მსოფლიოს განვითარებად ქვეყნებში (მეტად სოფლის ვიდრე ურბანულ მოსახლეობაში) რისი მიზეზიც, შეიძლება იყოს ამ ქვეყნებში დაავადების ეტიოლოგიური ფაქტორების (მაგ. ნეიროინფექცია) სიჭარბე, ჯანდაცვის მომსახურების დაბალი დონე და ეპილეფსიის მართვის არასრულყოფილება (Ogunniyi et al., 1987; Matuja et al., 2001; Preux et al., 2005; Jallon 1997).

ეპილეფსიის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა საკმაოდ რთული, სერუპულოზური და ხანგრძლივი პროცესია, რომელშიც ჩართულია ჯანდაცვის სისტემის ყველა რგოლი პირველადი და საზოგადოებრივი ჯანდაცვიდან მაღალი პროფესიონალიზმისა და გამოცდილების მქონე სპეციალისტთა

მულტიდისციპლინური ჯგუფის ჩათვლით, პაციენტი, მისი ოჯახი, საზოგადოება და სახელმწიფო. რადგან დაავადების დიაგნოსტიკის სიზუსტე, მკურნალობის ადეკვატურობა, პაციენტის მიერ მკურნალობის რეჟიმის დაცვა და ადეკვატური ფსიქო-სოციალური გარემო განსაზღვრავს მკურნალობის წარმატებულ გამოსავალს.

ამერიკის ეპილეფსიის საზოგადოების (AES) რეკომენდაციებში აღნიშნულია, რომ ადეკვატური ანტიეპილეფსიური მკურნალობის ფონზე, პირველი რიგის პირველი ანტიკონვულსანტის მიღების შემდეგ ეპილეფსიური გულყრები წყდება პაციენტთა 49%-ში; პირველი რიგის მეორე ანტიკონვულსანტის ჩართვა გულყრების კუპირებას უზრუნველყოფს დაავადებულთა 13%-ში; ხოლო მესამე ალტერნატიული პრეპარატის ჩართვით გულყრებისგან თავისუფლდება დაავადებულთა კიდევ 4% (Kwan & Brodie, 2000). ევროპული კვლევების მონაცემებით, ანტიკონვულსიურ მკურნალობაზე დამყოლობის მაჩვენებლები ასე გამოიყურება: პირველი რიგის პირველი ანტიკონვულსანტის მიმართ გულყრების შეწყვეტა ფიქსირდება შემთხვევათა 50%-ში, ანტიკონვულსანტის მეორე რეჟიმზე – 11%-ში, მესამე რეჟიმზე – 3%-ში, ხოლო შემდეგ რეჟიმზე გულყრების კუპირება მიიღწევა მხოლოდ 0,8%-ში (Mohanraj & Brodie, 2006); ამასთან, პაციენტთა 40-50%-ში გულყრების რემისია მიიღწევა ანტიკონვულსანტების პოლითერაპიული რეჟიმით (ორი და მეტი ანტიკონვულსანტის კომბინაციით) (Brodie et al., 2001; Leppik, 2000). დაავადებულთა 15-25%-ში ფარმაკოთერაპია, როგორც მონო- ისე პოლითერაპიულ რეჟიმში, არაეფექტურია (Sander 1993) და ეპილეფსიური გულყრები ანტიეპილეფსიური წამლების მიმართ ავლენენ რეზისტენტობას.

ზოგი მონაცემის მიხედვით ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტული, განუკურნებელი ანუ რეფრაქტერული შემთხვევები 40%-საც აღწევს (Kwan et al., 2000; Sillanpaa et al., 1998). თითქმის ყველა ავტორი მიუთითებს, რომ ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსია განსაკუთრებით ხშირია ფოკალური ეპილეფსიის მქონე პაციენტებში (60%) (Kwan et al., 2000; Jallon 2004; Pati & Alexopoulos, 2010; Picot et al., 2008) ხოლო შედარებით იშვიათად გვხვდება პირველადად გენერალიზებული ეპილეფსიების დროს (20-40%) (იხ. ცხრილი №1) (Pati & Alexopoulos, 2010; Faught, 2004; Picot et al., 2008).

ცხრილი №1 ფარმაკორეზისტენტული გულყრების გავრცელების ზოგადი მაჩვენებლები

კატეგორია	სიხშირე (%)	
ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსია	სხვადასხვა განსაზღვრების მიხედვით	
ნებისმიერი ტიპის ეპილეფსიური გულყრა	ერთი გულყრა თვეში ბოლო 18 თვის მანძილზე 15.6	ერთი გულყრა ბოლო 12 თვის მანძილზე 22.5
ფოკალური	75.0	75.3
სტრუქტურული ეტიოლოგიის (სიმპტომური)	46.4	48.1
უცნობი ეტიოლოგიის (კრიპტოგენული)	28.6	27.2
გენერალიზებული	21.4	19.8
გენეტიკური	14.3	13.6
უცნობი/სტრუქტურული	7.1	6.2
გაურკვეველი	3.6	4.9

(Picot et al., 2008)

II. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის დეფინიცია

**ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსია (ფრე)**

სინონიმები: რეფრაქტერული, დაუმორჩილებელი ეპილეფსია

**განმარტება**

**ILAE (2010)** - ფარმაკოლოგიური თერაპიის მიმართ რეზისტენტულ ეპილეფსიურ გულყრებად მიიჩნევა ის შეტევები, რომლებიც არ ექვემდებარება ორ პირველი რიგის ანტიკონვულსანტით მონო- ან პოლითერაპიული მკურნალობის რეჟიმს (Kwan et al., 2010).

**AES** (ამერიკის ეპილეფსიის საზოგადოება) – ეპილეფსია ფარმაკორეზისტენტულია როდესაც ეპილეფსიური გულყრები არ ექვემდებარება სამ პირველი რიგის ანტიკონვულსანტით მონო- ან პოლითერაპიული მკურნალობის რეჟიმს (Sirven et al., 2011; Camfield et al., 2003).

ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის (ფრე) განმარტება ბოლო ათწლეულამდე არ არსებობდა; შესაბამისად, ამ საკითხთან დაკავშირებით წარმოებული კვლევების მონაცემები მუდამ განსხვავებული იყო (Perucca 1998; Regesta et al., 1999; Berg et al., 2006; Kwan et al., 2006; Arzimanoglou et al., 2008).

წლების მანძილზე, სხვადასხვა კვლევის მიხედვით, ფრე განიმარტებოდა ეპილეფსიური სინდრომის მიმდინარეობის ხანდაზმულობის, თერაპიისთვის

გამოყენებული მედიკამენტების რაოდენობისა და მათი გამოყენების ხანგრძლივობის მიხედვით (Semah et al., 2006). 2009 წელს ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგის (ILAE) თერაპიული სტრატეგიების სამუშაო ჯგუფში გაერთიანებულმა ექსპერტებმა შეიმუშავეს ფრე-ის განმარტების პირველი ფორმატი, რომელიც ILAE -ს აღმასრულებელი კომიტეტის მიერ აღიარებულ იქნა 2009 წელს, ბუდაპეშტში, ეპილეფსიის 28-ე საერთაშორისო კონგრესზე.

ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგის მიერ მოწოდებული თანამედროვე ოფიციალური დეფინიციის არსებობის მიუხედავად ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის განმარტების შესახებ საბოლოო შეთანხმება დღემდე არ არის მიღწეული, რადგან ILAE-ს აღნიშნული დეფინიციისგან განსხვავებით, ამერიკის ეპილეფსიის საზოგადოება (AES-ი) რეფრაქტურობის დადგენისთვის ორის ნაცვლად სამი პირველი რიგის ანტიკონვულსანტის მცდელობის რეკომენდაციას იძლევა.

სხვადასხვა საკითხში განსხვავებული მოსაზრებების მიუხედავად, ILAE და AES-ი ერთ პოზიციაზე დგანან ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის დიაგნოსტიკის საკითხში, კერძოდ, ILAE-ს მიერ მოწოდებული რეკომენდაციების მიხედვით ფარმაკორეზისტენტობის დადასტურება უნდა მოხდეს სპეციალიზებულ ეპილეფსიის ცენტრში, თითოეული პაციენტის დიაგნოსტიკის პროცესის, დაავადების მიმდინარეობისა და ჩატარებული მკურნალობის დეტალური შესწავლისა და მონაცემთა მულტიდისციპლინური განხილვის საფუძველზე.

### **III. ფარმაკორეზისტენტობის ბიოლოგიური საფუძველი**

ფარმაკორეზისტენტობის გამომწვევი მიზეზები დღეისათვის ჯერ კიდევ გაურკვეველია.

ეპილეფსიის გარდა ფარმაკორეზისტენტობა თავის ტვინის სხვა დაავადებებსაც ახასიათებს, მაგ.: დეპრესია, შიზოფრენია (L'oscher et al., 2005), აივ, სხვადასხვა ავთვისებიანი სიმსივნეები (Siddiqui et al., 2003) და ა.შ. ამდენად, ფარმაკორეზისტენტობის მექანიზმი კონკრეტულად ეპილეფსიური დაავადებისთვის არ წარმოადგენს უნიკალურ ფენომენს და არ უკავშირდება მხოლოდ ეპილეფსიური აქტივობის პათოგენეზურ სპეციფიკას (Granata et al., 2009).

ცნობილია, რომ სხვადასხვა მედიკამენტის (მათ შორის ანტიკონვულსანტის) მოქმედება თავის ტვინის სხვადასხვა სამიზნე რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება. თითოეულ ინდივიდში ერთიდაიგივე ანტიკონვულსანტზე

განსხვავებული რეაგირება, შესაძლოა, გამოწვეული იყოს როგორც თვით დაავადებით, ისე პაციენტის ან მედიკამენტის თავისებურებებით და/ან სხვა კონსტიტუციური თუ დაავადების მიმდინარეობის პროცესში შექნილი ფაქტორებით (Berg et al., 2003).

ეპილეფსიის ექსპერიმენტული მოდელების შესწავლისას აღმოჩენილია, რომ ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების დროს შეცვლილია ჰიპოკამპის მორფოლოგია, ანტიკონვულსანტების სინთეზი და წამლის გადამტანების აქტივობა (Schmidt et al., 2005). პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფიით კი ნანახია, რომ ჯანმრთელ და შეწყვეტილი გულყრების მქონე პაციენტებთან შედარებით, საფეთქლის წილის რეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტებში გაზრდილია P-გლიკოპროტეინის (multidrug resistance protein) აქტივობა (Feldmann et al., 2013). რეფრაქტორული ეპილეფსიური გულყრების შემთხვევები, ყველაზე ხშირად, აღწერილია ბავშვობის ასაკში გამოვლენილი მეზიალური ტემპორალური სკლეროზის დროს (Berg et al., 2003; Geerts et al., 2012; Holmes et al., 2001; Berg AT. 2008). თანამედროვე მონაცემების თანახმად მეზიალური ტემპორალური სკლეროზი წარმოადგენს პროგრესირებად პათოლოგიურ მდგომარეობას, რომლის დროსაც ადგილი აქვს გლიური პროლიფერაციის განვითარებისა და დენდრიტების ზრდის პროცესების დარღვევას, რაც იწვევს სინაფსების რეორგანიზაციას (Pitkänen et al., 2002; Brodie et al., 2002). ნეირონულ წრეებში მიმდინარე ასეთი ტიპის პროგრესირებადი ცვლილებები განაპირობებენ ეპილეფსიური ნეირონული ქსელების ფორმირებას, რის შედეგადაც, დროთა განმავლობაში, ვითარდება ფარმაკორეზისტენტობა (Garbelli et al., 2011). ამდენად, ფარმაკორეზისტენტობის განვითარება მრავალფაქტორული ფენომენია და სავარაუდო გამომწვევ მიზეზებად განიხილება როგორც შექნილი, ისე მემკვიდრული ფაქტორებით განპირობებული პათოლოგიები, როგორცაა ანტიკონვულსანტის აბსორბციისა და მეტაბოლიზმის, რეცეპტორებთან შეკავშირებისა და ჰემატოენცეფალური ბარიერის განვლადობის დარღვევები (Teichgräber et al., 2009; Toering et al., 2009). აღნიშნული ფაქტორები კი, შესაძლოა, დროთა განმავლობაში შეიცვალოს და ფარმაკორეზისტენტობა გამძაფრდეს ან უკუგანვითარდეს.

ფარმაკორეზისტენტობის ცვალებადობას შეიძლება, ხელი შეუწყოს როგორც მომწიფების თანდაყოლილმა ან ასაკდამოკიდებულმა ცვლილებებმა, ისე მოგვიანებითმა ეპილეფტოგენებმა.



#### IV. ფარმაკორეზისტენტობის ფორმები

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ფარმაკორეზისტენტობა ცვალებადი ფენომენია და ეპილეფსიურმა გულყრებმა, შესაძლოა, ნებისმიერ ინდივიდში, დაავადების მიმდინარეობის ნებისმიერ ეტაპზე შეიძინოს ფარმაკორეზისტენტობის ბუნება.

გამოყოფენ ფარმაკორეზისტენტობის სამ ფორმას (Pati et al., 2010):

- 1. პირველადი ფარმაკორეზისტენტობა (de novo) -** როდესაც იგი იწყება პირველი ეპილეფსიური გულყრის აღმოცენებისა და მკურნალობის დაწყებისთანავე. კვლევების თანახმად, ახლადდიაგნოსტირებული ეპილეფსიის შემთხვევაში, თუ პირველი ადეკვატური წამალი არაეფექტურია, შემდგომი პირველი რიგის წამლის ეფექტურობის შანსი მხოლოდ 11%-ია. კლინიკური პრაქტიკიდან ცნობილია, რომ თუ პირველი ადეკვატური წამალი უეფექტოა, ასეთ დროს ფარმაკორეზისტენტობა ვლინდება ყველა ან ანტიკონვულსანტების უმეტესობის მიმართ (Regesta et al., 1999). იმ შემთხვევებში, როდესაც პირველი ადეკვატური წამლის შეწყვეტის მიზეზი იდიოსინკრაზია ან მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტია, მაშინ პირველი რიგის შემდეგი წამლის გამოყენებისას მკურნალობის წარმატების შანსი 41-55%-ია (Kwan et al., 2000).
- 2. პროგრესირებადი ფარმაკორეზისტენტობა:** როდესაც მკურნალობის დაწყების შემდეგ მიიღწევა გულყრების კარგი კონტროლი და შემდგომში, დროთა განმავლობაში, დაავადება ხდება რეფრაქტერული. ასეთი მიმდინარეობა ხშირად ახასიათებს ბავშვთა ასაკის ეპილეფსიების ზოგიერთ ფორმას და ეპილეფსიას მეზიალური ტემპორალური სკლეროზის ეტიოლოგიით (Berg et al., 2006; Berg et al., 2003).
- 3. ცვალებადი რეზისტენტობა:** ფარმაკორეზისტენტობის ასეთ ფორმაზე საუბრობენ იმ შემთხვევებში, როდესაც ადგილი აქვს ფარმაკორეზისტენტობისა და ფარმაკორეაქტიულობის მონაცვლეობას, რომლის მექანიზმიც დღეისათვის უცნობია. ფიქრობენ, რომ გულყრების ფარმაკორეაქტიულობის განვითარებაში გარკვეულ როლს უნდა ასრულებდეს ანტიკონვულსანტებისა და სხვა თანმხლები მედიკამენტების ურთიერთქმედება, ორგანიზმის მხრიდან მედიკამენტის ბიოშედწევადობის ან ანტიკონვულსანტის მიმართ ტოლერანტობის შეცვლა (Löscher et al., 2009) და სხვა. ცვალებადი ტიპის ფარმაკორეზისტენტობის მქონე პირებს შორის მხოლოდ 5%-ს გააჩნია ერთი წლის მანძილზე გულყრების სრული კუპირების აღბათობა. დაავადებულთა უმეტესობას, როგორც წესი, გულყრების რეციდივი აღენიშნება ერთი წლის

შემდეგ და ასეთ შემთხვევებში მუდმივი ფარმაცორეაქტიულობის მიღწევა თითქმის შეუძლებელია (Callaghan et al., 2011).

## V. ფარმაცორეზისტენტობის განვითარების პრედიქტორები

შემთხვევათა უმრავლესობაში დაავადების პროგნოზი აშკარად მხოლოდ მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე წლის შემდეგ (Mohanraj et al., 2006).

თანამედროვე კვლევების ერთ-ერთი მთავარი მიზანი ფარმაცორეზისტენტობის განმაპირობებელი ფაქტორებისა და მისი ადრეული საიდენტიფიკაციო მარკერების დადგენაა, რათა დროულად შემუშავდეს დაავადების მიმდინარეობის პროგნოზის, ახალი თერაპიული მიდგომების, ფარმაცორეზისტენტობის “რისკის ქვეშ” მყოფი პაციენტების ადრეული იდენტიფიკაციისა და ეფექტური მართვის რეკომენდაციები. დღესდღეობით ასეთი მარკერები ერთმნიშვნელოვნად დაზუსტებული არაა. თუმცა, გამოვლენილია რამდენიმე ფაქტორის კომბინაცია, რომელიც მეტ-ნაკლებად მიგვანიშნებს რეფრაქტორობის განვითარების ალბათობაზე (Kwan et al., 2010).

მიიხნევენ რომ ფარმაცორეზისტენტობის განვითარების ყველაზე მნიშვნელოვანი პრედიქტორებია:

1. გულყრების არეაქტიულობა პირველ ადეკვატურად შერჩეულ ანტიკონვულსანტზე (Devinsky O. 1999; Berg & Kelly 2006; Kwan et al., 2010; Brodie et al., 2012; Callaghan et al., 2011; Gilioli et al., 2012; Bautista & Glen, 2009). დადგენილია, რომ პირველი რიგის პირველ მედიკამენტზე გულყრების დამორჩილების ალბათობა საკმაოდ მაღალია (50%); ყოველი შემდეგი ალტერნატიული მედიკამენტის მცდელობისას მედიკამენტზე დაქვემდებარების ხარისხი მნიშვნელოვნად კლებულობს (მეორე მედიკამენტზე 20%, მესამეზე 11% და ა.შ.), და შესაბამისად, იზრდება ფარმაცორეზისტენტობის განვითარების რისკიც (Brodie & Kwan, 2002; Camfield et al., 1997; Callaghan et al., 2007; Luciano & Shorvon, 2007; Schmidt & Löscher, 2005),
2. თავის ტვინის ზოგიერთი მყარი სტრუქტურული დაზიანება (ჰიპოკამპის სკლეროზი, ქერქული განვითარების მალფორმაციები და სხვ) (Devinsky 1999; Dlugos et al., 2001; Dlugos 2001; Bonnett et al., 2012; French 2007; Semah et al., 1998; Liimatainen et al., 2008; Mohanraj & Brodie 2005),
3. ადრეულ ასაკში დაწყებული, სიმპტომური ეპილეფსია (თავის ტვინის ტრავმა, ინფექცია ანამნეზში) (Kwan et al., 2000),

4. მკურნალობის დაწყებამდე გულყრების მაღალი სიხშირე (Mohanraj et al., 2006; Berg et al., 2001; Kwan & Brodie, 2000; Dlugos et al., 2001; Brodie & Kwan, 2002; Kwan & Brodie 2004; Bonnett et al., 2012; Silanpää 1993; Schiller & Najjar, 2008; Camfield et al., 1993; Hitiris et al., 2007; MacDonald et al., 2000; Del Felice et al., 2010; Bilevicius et al., 2010)
5. ერთზე მეტი ტიპის გულყრები (Steffenburg et al., 1998),
6. სიმპტომური და უცნობი ეტიოლოგიის ეპილევსია (Brodie & Kwan, 2002; Berg et al., 2001; Kwan et al., 2004; Sillanpää 1993; Schiller & Najjar 2008; French 2007; Semach et al., 1998; Liimatainen et al., 2008; Berg et al., 1996; Geerts et al., 2012),
7. ზოგიერთი პედიატრიული ეპილევსიური სინდრომი: ნეონატალური მიოკლონიური ენცეფალოპათია, ეპილევსიური ენცეფალოპათიები, ლენოქს-გასტოს სინდრომი, რასმუსენის სინდრომი,
8. ხშირი ეპილევსიური სტატუსი (Callaghan et al., 2007), ცუდად კონტროლირებადი გულყრების ხანგრძლივი ანამნეზი (Kwan et al., 2000),
9. ეპილევსიის ოჯახური შემთხვევები და ფებრილური გულყრები ანამნეზში (Hitiris et al., 2007),
10. გულყრების განმეორებადობა მკურნალობის დაწყების შემდეგ (Sillanpää M. 1993),
11. მდგრადი პათოლოგიური ეგ-პატერნები, როგორცაა მუდმივი ფოკალური ნელტალღოვანი აქტივობა (Berg et al., 2001) ან ფოკალური ეპილევსიური ეგ-ფენომენების მაღალი სიხშირე (Ko and Holmes 1999; Brodie & Kwan, 2002; Kwan & Brodie, 2006; Bonnett et al., 2012),
12. პათოლოგიური ნევროლოგიური სტატუსი (Sillanpää M. 1993) და ფსიქიკურ განვითარებაში ჩამორჩენა (Callaghan 2007; French 2007),
13. ეპილევსიისა და ფსიქიატრიული/სხვა პათოლოგიების კომორბიდობა (Hitiris et al., 2007),
14. გულყრების ადრეული დასაწყისი (Ko et al., 1999), გულყრების მანიფესტაცია გვიანი ბავშვობის ან მოზარდობის ასაკში (Dlugos et al., 2001; Brodie & Kwan 2002; Bonnett et al., 2012; Callaghan et al., 2007; French 2007; Semach et al., 1998).

## VI. ფარმაკორეზისტენტული ეპილევსიის დიაგნოსტიკა

ILAE-სა და AES-ის რეკომენდაციების მიხედვით, ფრე-ის დადასტურება უნდა განხორციელდეს ორ ეტაპად:

თავდაპირველად, თითოეული ფარმაკოლოგიური/არაფარმაკოლოგიური მეურნალობის გამოსავალი უნდა შეფასდეს ცალ-ცალკე, როგორც: “გულყრები შეწყვეტილია”, “უშედეგო” ან “გაურკვეველი”.

მეორე ეტაპზე კი “უშედეგო” (ან “გულყრები გრძელდება”) გამოსავლის მქონე პირებში უნდა მოხდეს ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის დიაგნოზის დადასტურდება ან უარყოფა მეურნალობის ტიპებისა და ანტიკონვულსანტების რაოდენობის მიხედვით (Kwan t al., 2010).

**პირველი საფეხური**

**ა) მეურნალობის გამოსავლის შეფასება**

პირველ საფეხურზე, მეურნალობის გამოსავლის განხილვისას, გულყრების კონტროლთან ერთად, საჭიროა თითოეული ანტიკონვულსანტის გვერდითი ეფექტების არსებობა/არ არსებობის შეფასებაც. აღნიშნული მონაცემების შეჯამება აუცილებელია გამოსავლის კატეგორიზაციისთვის (იხ. ცხრილი 2).

**ცხრილი 2.** მონაცემთა კატეგორიზაცია თითოეული ანტიკონვულსანტით მეურნალობის გამოსავლის ეფექტებისა და გვერდითი ეფექტების მიხედვით

გამოსავალი		
გულყრების კონტროლი	გვერდითი ეფექტები	კატეგორია
1. გულყრები შეწყვეტილია	ა. არა ბ. კი გ. გაურკვეველი	1 ა 1 ბ 1 გ
1 უშედეგო (გულყრები გრძელდება)	ა. არა ბ. კი გ. გაურკვეველი	2 ა 2 ბ 2 გ
3. გაურკვეველი	ა. არა ბ. კი გ. გაურკვეველი	3 ა 3 ბ 3 გ

გამოსავალში “**გულყრები შეწყვეტილია**” - ერთიანდება ყველა ის შემთხვევა, როდესაც

1. კუპირებულია ყველა სახის გულყრა;
2. უგულყრო პერიოდის ხანგრძლივობა შეადგენს
  - ა. მინიმუმ 12 თვეს
  - ან
  - ბ. სამჯერ აღემატება მეურნალობის დაწყებამდე 12 თვის განმავლობაში გამოვლენილ გულყრებს შორის მაქსიმალურ ინტერვალს.

გამოსავალში “უშედეგო” - ერთიანდება ყველა ის შემთხვევა, როდესაც ადეკვატური ჩარევის მიუხედავად, გულყრები გრძელდება.

გამოსავალში “გაურკვეველი” – განთავსდება ის შემთხვევები, როდესაც

- კონკრეტული ანტიკონვულსიური თერაპიის დაწყების შემდეგ პაციენტის უგულყრო პერიოდის ხანგრძლივობა სამჯერაც კი არ აღემატება თერაპიის დაწყებამდე უგულყრო ინტერვალის მაქსიმალურ ხანგრძლივობას და არ სცდება 12 თვიან პერიოდს.
- დროის მოცემული მომენტისთვის დაავადება არ აკმაყოფილებს არც რეზისტენტული და არც მედიკამენტზე დაქვემდებარებული ეპილეფსიის კრიტერიუმებს.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ იმ შემთხვევაში თუ

- გულყრა აღმოცენდება პოტენციურად მაპროვოცირებელ გარე ფაქტორთან დაკავშირებით (მაგ. ძილის დეპრივაცია, მენსტრუაცია, მაღალი ტემპერატურით მიმდინარე ინტერკურენტული დაავადება და ა.შ.), შეტევები ითვლება როგორც არაკონტროლირებადი, ხოლო მკურნალობის გამოსავალი - “უშედეგო”.
- მკურნალობისადმი პაციენტის დაუმორჩილებლობის მიზეზით ანუ მკურნალობის რეჟიმის დარღვევის ფონზე განახლებული გულყრები არ ფასდება “უშედეგო” მკურნალობად.
- გამოსავალი “გულყრები შეწყვეტილია” და “უშედეგო” ფასდება მხოლოდ ისეთ შემთხვევებში, როდესაც პაციენტი ღებულობს ადეკვატური ანტიეპილეფსიური პრეპარატის ადეკვატურ დოზას მკურნალობის ადეკვატური სქემებით; სხვა შემთხვევაში გამოსავალი ყოველთვის ფასდება, როგორც “გაურკვეველი”.

### **განმარტება**

**შესაბამისი მკურნალობა** - როდესაც თითოეული ჩარევა შესაბამისობაშია უკვე არსებული მაღალი სარწმუნოების კვლევებთან (რანდომული გაკონტროლებული) და მისი ეფექტურობა დადასტურებულია კონკრეტული ეპილეფსიური სინდრომისა თუ გულყრის ტიპის შემთხვევებში (Kwan et al. 2010)

**ადეკვატური (ინფორმატული) მკურნალობა:** თერაპიული ჩარევა ინფორმატულია (ადეკვატურია) თუ იგი გამოიყენება ადეკვატური დოზირებით (სიმძლავრით) და შესაბამისი დროით (Kwan et al. 2010).

## **ბ) დიაგნოსტიკური კვლევები**

**ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის დიაგნოსტიკისათვის** ხშირ შემთხვევაში აუცილებელია ხანგრძლივი ვიდეო-ეგგ კვლევა და თავის ტვინის ბირთვულ-მაგნიტურ რეზონანსული გამოსახვის შეფასება (Smith et al., 1999).

**ვიდეო-ეგგ მონიტორინგი**, უპირველეს ყოვლისა, აუცილებელია გულყრის ეპილეფსიური ბუნების (გულყრა ეპილეფსიურია თუ არაეპილეფსიური) დასადგენად, რადგან ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის შემთხვევათა 25%-ში დასტურდება ფსიქოგენური არაეპილეფსიური შეტევების არსებობა (Smith et al., 1999). ვიდეო-ეგგ მონიტორინგი მნიშვნელოვან დხმარებას გვიწევს გულყრების კლასიფიცირებაში და აუცილებელია პრექირურგიული შეფასებისთვის.

## **ნეიროვიზუალიზაცია**

### **სტრუქტურული მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახვა (მრგ)**

როდესაც პაციენტს აქვს იდიოპათიური ეპილეფსია, საწყის ეტაპზე, შესაძლოა აუცილებელი არ იყოს მაგნიტურ-რეზონანსული ვიზუალიზაციის წარმოება.

ILAE-ს 2013 წლის რეკომენდაციით ნეიროვიზუალიზაცია აუცილებელ კვლევათა ნუსხაშია შეტანილი ფოკალური გულყრების არსებობისას. იგი შეიძლება რამდენჯერმე განმეორდეს, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც პირველი გამოკვლევის პროცესში ცვლილებები არ ვლინდება, ან როდესაც აღინიშნება გულყრების განახლება შეწყვეტილი გულყრების შემდგომ პერიოდში. ზოგჯერ სწორედ განმეორებითი მრგ კვლევით დგინდება ეპილეფსიის ეტიოლოგია (მაგ.: ცერებრული ნეოპლაზმა, აუტოიმუნური ენცეფალიტი), რომელიც საჭიროებს სპეციფიკური ანტიეპილეფსიური პრეპარატის დამატებას (Quek et al., 2012).

მრგ-ის სენსიტიურობა მნიშვნელოვნად იზრდება როდესაც იგი ტარდება სპეციფიკური “ეპილეფსიის პროტოკოლით”. როგორც წესი, “მრგ კვლევის ეპილეფსიის პროტოკოლი” რუტინულად არ გამოიყენება, მას იყენებენ მხოლოდ ეპილეფსიის ცენტრებში, ან პაციენტის მიმართვისას სხვა დაწესებულებაში პროტოკოლის სპეციფიკურობის მითითებით.

გასათვალისწინებელია ისიც, რომ მრგ კვლევით გამოვლენილი ყველანაირი ცვლილება ეპილეფტოლოგიური კუთხით მნიშვნელოვანი არ არის. მაგალითად ცნობილია, რომ დიფუზური ატროფიის იზოლირებული მონაცემები, პუნქტატის ტიპის ჰიპერინტენსიური T2 სიგნალი თეთრ ნივთიერებაში ან სხვა არასპეციფიკური მონაცემები ეპილეფსიისთვის დამახასიათებელი არ არის. მრგ მონაცემები

ეპილეფსიისთვის მნიშვნელოვანია მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ იგი კორელაციაშია პაციენტის გულყრების სემიოლოგიასთან და ევგ მონაცემებთან, რადგან თავის ტვინის ზოგიერთი დაზიანება, შესაძლოა, შემთხვევითი იყოს და არა ეპილეფსიური ტიპის.

**პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფია (პეტ - PET) და ერთეული ფოტონების ემისიის კომპიუტერული ტომოგრაფია (single photon emission computed tomography - SPECT-ი).**

როდესაც ფოკალური გულყრების შემთხვევაში მრგ-ზე ეპილეფტოგენური ფოკუსი არ ვლინდება, მაშინ გამოყენებულ უნდა იქნას სხვა თანამედროვე, უფრო სრულყოფილი მეთოდები, როგორცაა ფუნქციური მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახვა (fMRI), პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფია (PET) და ერთეული ფოტონების ემისიის კომპიუტერული ტომოგრაფია (SPECT).

### **გულყრების საადრიცხო დღიური**

აუცილებელია გულყრებისა და სხვა საჭირო ინფორმაციის დაწვრილებითი ადრიცხვის მიზნით (მაგალითად კვება, პრეპარატის მიღების დრო, ძილის ხანგრძლივობა და ხარისხი, მენსტრუალური ციკლის კალენდარი და სხვა). აღნიშნული ინფორმაცია სპეციალისტს ეხმარება პაციენტის დამყოლობის გაუმჯობესებაში, ჰორმონული დარღვევების იდენტიფიკაციაში და სხვა.

მოზრდილთათვის ადეკვატური დოზის შესარჩევად მოწოდებულია ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმო) მიერ დადგენილი წამლის დღიური დოზა (წდდ) (WHO 2008). წამლის ადეკვატურად გამოყენების შეფასების მიზნით, აუცილებელია, წამლისათვის დადგენილი ტიტრაციის წესისა და საბოლოო დოზის მიღწევის პერიოდის განსაზღვრა (Perucca et al., 2001). როდესაც წამლის ადეკვატური კლინიკური დოზის ზუსტად განსაზღვრა გართულებულია, რიგ შემთხვევებში, მის შესაფასებლად იყენებენ მკურნალობის რეჟიმის (მონო/პოლითერაპიული), პაციენტის ასაკისა და ღვიძლის/თირკმლის ფუნქციური მდგომარეობის მონაცემებს (Kwan et al., 2001).

მკურნალობის ადეკვატურობის შეფასების პროცესში, ასევე, აუცილებელია შემდეგი ფაქტორების გათვალისწინება:

- სამკურნალო ჩარევის ტიპი (ანტიკონვულსანტის შემთხვევაში მედიკამენტის ტიპი),

- მკურნალობის ტიპი (ფორმა, დოზა, მიღების ჯერადობა, მიღების რეჟიმი, მკურნალობისადმი პაციენტის მორჩილება),
- მედიკამენტის გამოყენების ხანგრძლივობა,
- მკურნალობის პერიოდში წამლის გვერდითი ეფექტებისა და გულყრების აღმოცენება, წამლის დოზის ოპტიმიზაციის შესაძლებლობა,
- მედიკამენტის შეწყვეტის მიზეზი/ები: გულყრების არადამაკმაყოფილებელი კონტროლი, გვერდითი ეფექტები, ხანგრძლივი რემისია, ფსიქოსოციალური მიზეზები (ორსულობის დაგეგმვა), ადმინისტრაციული მიზეზები (პაციენტის გასვლა დაკვირვების არეალიდან), ფინანსური პრობლემები (ვერ ყიდულობს მედიკამენტს), პაციენტის/მეურვის სურვილი და სხვა.

ILAE-ს რეკომენდაციის მიხედვით, მიუხედავად იმისა, რომ ანტიეპილეფსიური პრეპარატების გვერდითი ეფექტები ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტობის დიაგნოსტიკის პროცესზე გავლენას არ ახდენს, იგი აუცილებლად უნდა იქნას შეფასებული, რადგან წამლის გვერდითი ეფექტები განსაზღვრავს ფარმაკორეზისტენტული გულყრების მკურნალობის შემდგომ ტაქტიკას და ზოგადად, მკურნალობის გამოსავალს.

#### განმარტება

**წამლის გვერდითი ეფექტი:** (ჯანმო, 1972) – არაგამიზნული დამაზიანებელი რეაქციაა მკურნალობის/ჩარევის იმ ფორმაზე, რომელიც სტანდარტულად გამოიყენება ეპილეფსიის მქონე ადამიანების სამკურნალოდ (WHO 1978).

ILAE-ს რეკომენდაციებისგან განსხვავებით, AES-ის რეკომენდაციების მიხედვით, თუ ანტიკონვულსანტები წყვეტენ გულყრებს, მაგრამ ავლენენ საყურადღებო გვერდით ეფექტებს, იწვევენ პაციენტის მნიშვნელოვან ფსიქო-ფიზიკურ შეზღუდვებს, მნიშვნელოვნად აქვეითებენ პაციენტის ცხოვრების ხარისხს, ეპილეფსია ასეთ შემთხვევებშიც უნდა იქნას შეფასებული როგორც ფარმაკორეზისტენტული.

#### ც) “ცრუ” ფარმაკორეზისტენტობა

თუ ეპილეფსიური გულყრები არ ექვემდებარება ანტიკონვულსანტებით მკურნალობას დამატებითი კვლევების დაგეგმვამდე, აუცილებელია, დიაგნოზისა და მკურნალობის რეჟიმის/რეჟიმების გადახედვა. კლინიკაში



ფარმაკორეზისტენტული შეტევების მიზეზით მიმართული პაციენტების 30%-ს ფარმაკორეზისტენტობა არ უდასტურდება (Smith et al., 1999).

ILAE-ს რეკომენდაციის თანახმად, ფრე-ით პაციენტის შეფასებისას, აუცილებელია, დროულად გამოირიცხოს და გამოსწორდეს უშედეგობის, ე.წ. “ცრუ” ფარმაკორეზისტენტობის, მიზეზები:

## სამედიცინო შეცდომები

### 1. დიაგნოსტიკური შეცდომები

- შეტევების ფენომენოლოგიის არასწორი შეფასება - არაეპილეფსიური შეტევების არსებობა (სინკოპე, ფსიქოგენური შეტევები, ძილის დარღვევები, სხვა პაროქსიზმული მდგომარეობები). კვლევების მიხედვით, ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების 26%-ში ეპილეფსიის დიაგნოზი არასწორია (Smith et al., 1999),
- ეპილეფსიური გულყრის ტიპის არასწორი კლასიფიცირება (მაგალითად იდიოპათიური გენერალიზებული ეპილეფსიური სინდრომების არასწორად შეფასება განაპირობებს სამკურნალო წამლის არასწორ შერჩევას, რაც მნიშვნელოვნად ამძიმებს დაავადების მიმდინარეობას და ხელს უწყობს გულყრების გახშირებას (Smith et al., 1999; Renganathan & Delanty, 2003; Perucca et al., 1998),
- გულყრების გამომწვევი მიზეზების შეუფასებლობა

### 2. თერაპიული შეცდომები

- ანტიეპილეფსიური პრეპარატი/პრეპარატები შეუსაბამოა (არ შეესაბამება ეპილეფსიური გულყრის ტიპს; პრეპარატებს შორის ურთიერთქმედება იწვევს მათი ეფექტების დაქვეითებას)
- არ ფასდება ან არასწორადაა შეფასებული წამლის დადებითი და გვერდითი ეფექტები (წამლებს შორის ურთიერთქმედების გამო გვერდითი ეფექტების მომატება და წამლის ამტანობის დაქვეითება),
- წამლის შეუსაბამო დოზები (“წამლის თერაპიული დოზის შერჩევაზე” გადაჭარბებული დაიმედებით სისხლის შრატში წამლის გაუკონტროლებელი კონცენტრაცია, კლინიკური კორელაციის გარეშე დოზის ბრმად მორგება) (Smith et al., 1999).

## პაციენტის შეცდომები

### 3. მკურნალობისადმი დაუმორჩილებლობა

- მკურნალობისადმი პაციენტის ცუდი დამყოლობა – ანტიკონვულსანტის არასრულყოფილი დოზით მიღება ან დოზის გამოტოვება (Cramer et al., 2002),
- არაჯანსაღი ცხოვრების წესი, ალკოჰოლ-, წამალდამოკიდებულება (Devinsky 1999; Hitiris et al., 2007; Smith et al., 1999),
- საკუთარი პრობლემების მართვაში პაციენტის განათლების სიმწირე,
- მნიშვნელოვანი გვერდითი ეფექტების არსებობა,
- პაციენტისთვის წამლის მიუღებელად მაღალი ფასი.

### **ფარმაკორეზისტენტული ეპილევსიის დიაგნოსტიკის მეორე საფეხური**

პირველი ეტაპის შემდგომ მიმდინარეობს ფარმაკორეზისტენტობის დადგენა: როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ეპილევსია ფარმაკორეზისტენტულად ითვლება იმ შემთხვევაში, თუ ადეკვატურად შერჩეული და კარგად ასატანი ანტიკონვულსანტების ორი (მონო- ან პოლითერაპიული) რეჟიმის გამოყენების მცდელობით, გულყრების მყარი კუპირების შედეგი მიუღწეველია. დადგენილია, რომ ახლადდიაგნოსტირებული ეპილევსიის შემთხვევაში ორი ადეკვატური მედიკამენტური რეჟიმის უშედეგო გამოყენების შემდეგ, მესამე და ა.შ. ანტიკონვულსანტის გამოყენების დროს წამლებისადმი გულყრების შემდგომი დამორჩილების ალბათობა მნიშვნელოვნად მცირდება როგორც მოზრდილთა (Kwan et al., 2000; Mohanraj et al., 2006) ისე ბავშვთა (Arts et al., 2004) პოპულაციაში. ამასთან, გასათვალისწინებელია ის ფაქტიც, რომ ეპილევსიური გულყრების წამალზე რეაგირების ეფექტები დინამიური და კომპლექსური პროცესია, რომელიც იცვლება ეპილევსიის პათოფიზიოლოგიური ცვლილებებისა და მიმდინარეობის მიხედვით (Berg et al., 2009). ამიტომ, დროთა განმავლობაში, შესაძლოა შეიცვალოს კონკრეტული გულყრების დამოკიდებულება კონკრეტული წამლის მიმართ და ერთ დროს უეფექტო მედიკამენტი გახდეს ეფექტური სამკურნალო საშუალება. ასეთ შემთხვევებში წამალდაუქვემდებარებელი გულყრები იძენს წამალდაქვემდებარებადის ბუნებას და შესაბამისად, იცვლება ფარმაკორეზისტენტული ეპილევსიის დიაგნოზიც. აქედან გამომდინარე, ფრე-ის დიაგნოზი ვალიდურია მხოლოდ შეფასების მომენტში და არ ნიშნავს რომ ფარმაკორეზისტენტობის კონკრეტულ შემთხვევაში გულყრების კუპირება

არასდროს არ იქნება მიღწეული (მაგ. სხვა მედიკამენტით ან მეთოდით) (Berg et al., 2006; Huttenlocher et al., 1990; Berg et al., 2001; Callaghan et al., 2007; Luciano et al. 2007; Schiller et al., 2008).

## **VII. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მკურნალობის მეთოდები**

ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტების მკურნალობა, ისევე როგორც ეპილეფსიით დაავადებული ნებისმიერი პაციენტის შემთხვევაში, თავდაპირველად თერაპიული მიდგომით იწყება. ამასთან, ფრე-ის მართვის პროცესში განსაკუთრებულად მნიშვნელოვანია სწორი და ადეკვატური მკურნალობის დროული შერჩევა, რადგან ასეთ პაციენტებში, ძირითადად, ერთდროულად გამოიყენება ორი და მეტი ანტიკონვულსანტი (Schuele et al., 2008; French et al., 2009; Kwan et al., 2009). ამიტომ, აუცილებელია, პრეპარატების შედარებითი ეფექტურობისა და მათი ამტანობის პროფილის გათვალისწინებით ოპტიმალური კომბინაციების შერჩევა, რათა თავიდან იქნას აცილებული მკურნალობის უეფექტობა, წამლების გვერდითი მოვლენები, ეპილეფსიის/კომორბიდული მდგომარეობების გართულებები და ფინანსური რესურსების არაადეკვატური ხარჯები.

ფოკალური ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების ერთ-ერთი პირველი არჩევითი მკურნალობის მეთოდია რეზექციული ეპილეფსიური ქირურგია.

ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის შეუძლებლობის შემთხვევაში განიხილება ანტიკონვულსიური პრეპარატების გამოცდა, ცთომილი ნერვის სტიმულაცია და კეტოგენური დიეტა. მიუხედავად იმისა, რომ მკურნალობის აღნიშნული მეთოდები უფრო მეტად პალიატიურია ვიდრე სამკურნალო, ყველა მათგანი ამცირებს გულყრების სიხშირეს და აუმჯობესებს დაავადებულთა სიცოცხლის ხარისხს (Bautista & Glen, 2009).

### **ანტიკონვულსიური პრეპარატების კვლევა (trial)**

ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტებში, შესაძლოა, შედეგიანი იყოს სხვადასხვა ტიპის მონო ან პოლითერაპიული ანტიკონვულსიური მკურნალობა. ამიტომ, კარგად უნდა გადაიხედოს წარსულში ჩატარებული მკურნალობები იმისთვის, რომ შეფასდეს პრეპარატის დოზა და ადეკვატურობა. განსაკუთრებული ყურადღებით უნდა შეფასდეს პაციენტის გულყრის ტიპი/ტიპები და მათ სამკურნალოდ შერჩეული ანტიეპილეფსიური პრეპარატების შესაბამისობა (იხ. გაიდლაინი „ეპილეფსიის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა“).

მიუხედავად იმისა, რომ ანტიკონვულსიური წამლების თანმიმდევრული გამოცდა ნაკლებად უზრუნველყოფს გულყრების სრულ შეწყვეტას მაშინ, როდესაც ორი ან სამი პრეპარატის გამოცდა უეფექტოა, პაციენტებში გულყრების სიხშირის შემცირება მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს მათი სიცოცხლის ხარისხს (Sancho et al., 2010), თუმცა, ხანგრძლივი დაკვირვების შედეგები გვიჩვენებს, რომ პაციენტების ¼-ში წამლების კვლევა არ იძლევა მდგრად შედეგებს (Neligan et al., 2012; Choi et al., 2008; Berg et al., 2009). ამასთან, წარმოებული რანდომიზებული კვლევებით ჯერ კიდევ ვერ გამოვლინდა თუ რომელი ანტიკონვულსიური პრეპარატი უფრო ეფექტურია რეფრაქტერული ფოკალური ეპილეფსიის შემთხვევებში (Costa et al., 2011).

წამლების კვლევაში ჩასართავად, ანტიკონვულსიური პრეპარატების ეფექტურობის გამოკვლევის მიზნით, ფარმაკოკინეტიკული ეპილეფსიის მქონე პაციენტების რეგისტრაცია შესაძლოა მოხდეს იმ შემთხვევაში, როდესაც პაციენტი არ არის ქირურგიული ჩარევის კანდიდატი, ან უპირატესობას ანიჭებს თერაპიულ მეთოდს და აღარ სურს უკვე არსებული მკურნალობის გაგრძელება. ასეთი შემთხვევებისთვის ეპილეფსიის ცენტრებს შემუშავებული აქვთ კვლევის (trial) სპეციალური პროტოკოლები.

### **ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობა**

ქირურგიული მკურნალობა მისაღებია ეპილეფსიის ფარმაკოკინეტიკული ფორმების მქონე იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც აღენიშნებათ საკმაოდ ხშირი გულყრები, რაც მნიშვნელოვნად უქვეითებს სიცოცხლის ხარისხს და განაპირობებს მათ ინვალიდობას (Sperling et al., 1996; Engel 2003).

რეხექციული ეპილეფსიური ქირურგია უფრო ეფექტურია ტემპორალური ეპილეფსიების შემთხვევაში მაშინ, როდესაც მრგ-ზე ვლინდება დაზიანებული უბანი და ეგ-ზე ფიქსირდება შესაბამისი ცვლილებები საფეთქლის წილში (Wiebe et al., 2001). ასეთ დროს ქირურგიული მკურნალობა წარმატებულია 90%-ზე მეტ შემთხვევაში (Radhakrishnan et al., 1998; Cukiert et al., 2009). ქირურგიული მკურნალობა ასევე ეფექტურია პაციენტებში, რომლებსაც მრგ-ზე დაზიანებული უბანი არა აქვთ, მაგრამ ეგ- ან სხვა გამოკვლევებით (PET, SPECT, და სხვ) დგინდება ეპილეფსიური ფოკუსი.

ქირურგიული მკურნალობა ასევე უფრო ეფექტურია ნეოკორტიკული ფოკალური ეპილეფსიებისა და მეზიალური ტემპორალური წილის ეპილეფსიების დროს იმ

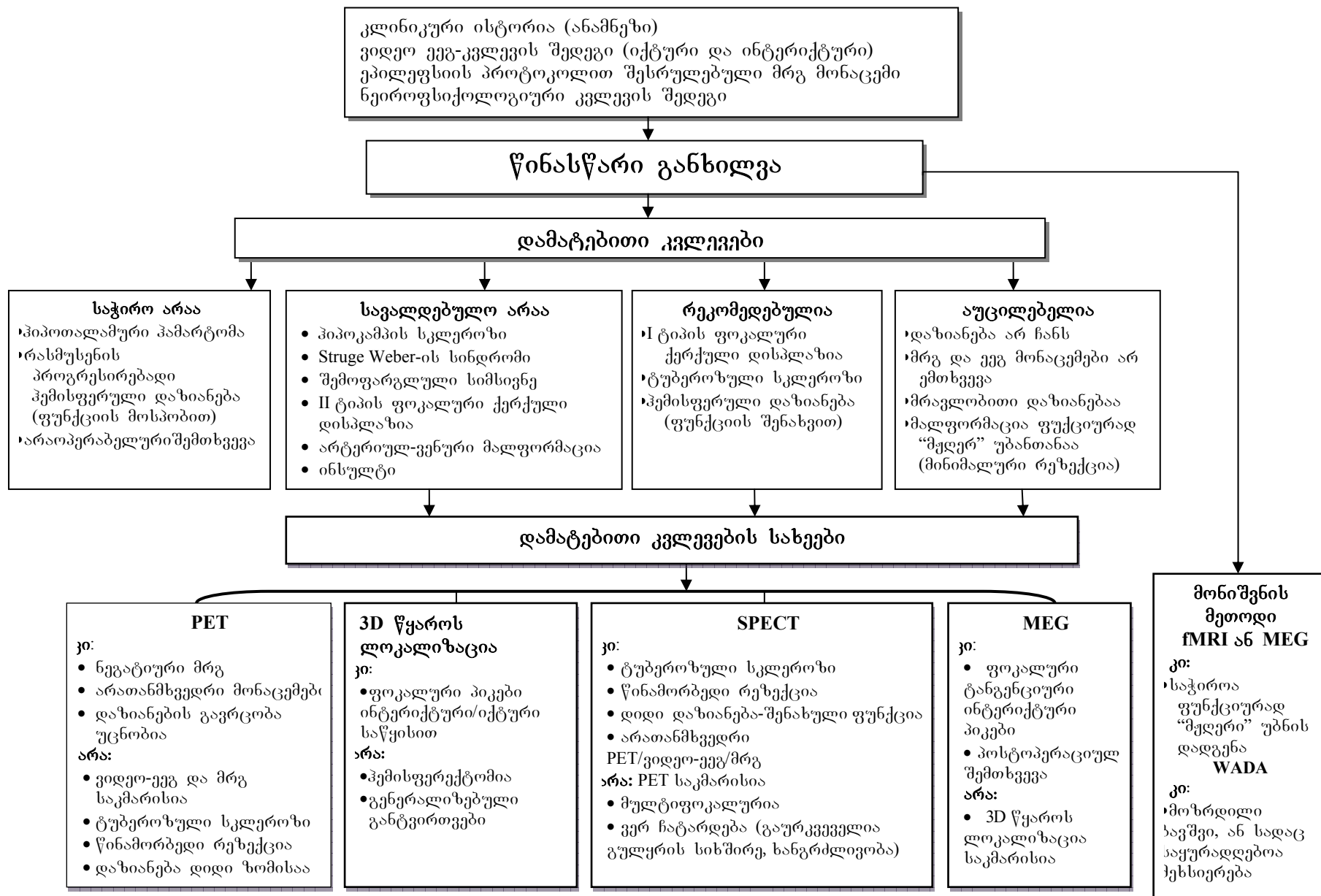
პაციენტებში, რომელთაც უვლინდებათ შესაბამისობა მრგ ლოკალიზაციასა და ეგ-პატერნების ლოკალიზაციას შორის.

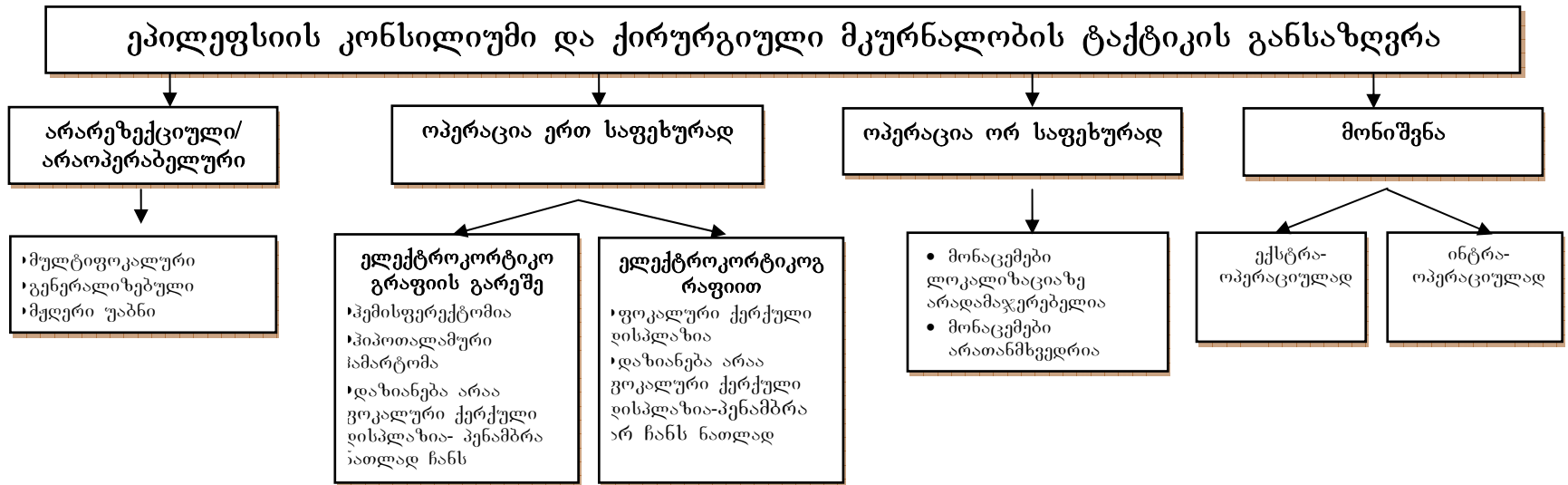
ისეთი ქირურგიული ჩარევები, როგორებიცაა ლობური და მულტილობური რეზექცია, ჰემისფერექტომია, კორძიანი სხულის კვეთა, მრავლობითი სუბპიალური კვეთა, გამოიყენება პალიატიური მკურნალობისათვის, ძირითადად ბავშვებში, ზოგჯერ კი ზრდასრულებშიც, კატასტროფული ეპილეფსიების შემთხვევებში.

ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის ეფექტურობას მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ქირურგიული მკურნალობის კანდიდატებისა და ქირურგიული პროცედურის ზედმიწევნით სწორად შერჩევა, რაც საკმაოდ საპასუხისმგებლო ეტაპობრივი პროცესია და მასში აუცილებლად მონაწილეობს მულტიდისციპლინური გუნდი ნევროლოგ-ეპილეფტოლოგის, კლინიკური ელექტროფიზიოლოგის, ნეიროფსიქოლოგის, ფსიქიატრის, ნეიროვიზუალიზაციის სპეციალისტისა და ნეიროქირურგის შემადგენლობით.

დღეისათვის, ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის კანდიდატების შესარჩევად, პაციენტთა კლინიკური და პარაკლინიკური მონაცემების მიხედვით, მოწოდებულია ეპილეფსიის საერთაშორისო ლიგის ექსპერტთა მიერ შემუშავებული “შეფასების პროტოკოლი” (იხ. სქემა №1).

## სქემა №1. ქირურგიული მკურნალობის შეფასების პროტოკოლი





Jayakar et al., Epilepsia, 2014

## ცთომილი ნერვის სტიმულაცია

ცთომილი ნერვის სტიმულაცია უფრო ეფექტურია ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების ისეთ შემთხვევებში, როდესაც, ეჭვქვეშაა ქირურგიული მკურნალობის ეფექტური გამოსავალი ან დაავადების მიმდინარეობის კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემები ვერ აკმაყოფილებს ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის შერჩევის კრიტერიუმებს (Kuba et al., 2003; Koutroumanidis et al., 2003; Amar et al., 2004).

მკურნალობის ამ მეთოდს მიმართავენ ძირითადად პალიატიური მიზნით და განუკურნებადი ეპილეფსიების ისეთ შემთხვევებში, როდესაც გულყრები იწყება 12 წლის შემდეგ. ცთომილი ნერვის სტიმულაციის გამოყენებით პაციენტების 30 - 40%-ს გულყრები უმცირდება 50%-ით (VNS Study Group 1995; De Giorgio et al., 2000; Murphy 1999; Hosain et al., 2000), ამასთან მნიშვნელოვანი გვერდითი მოვლენები იშვიათია. სტიმულაციის სხვა მეთოდები, როგორცაა თავის ტვინის ფოკალური ელექტრული სტიმულაცია იმპლანტების გამოყენებით, ჯერ კიდევ კვლევის სტადიაშია (Fisher 2012).

## კეტოგენური დიეტა

მკურნალობის ამ მეთოდს მიმართავენ ისეთ შემთხვევებში, როდესაც ანტიკონვულსიური მკურნალობა უეფექტოა და სხვა მეთოდებიც არ არის რეკომენდებული. კეტოგენური დიეტის გამოყენება შესაძლებელია ბავშვებში, ჩვილობის პერიოდიდან მოზარდობის ასაკამდე, თუმცა, დღეისათვის უკვე არსებობს მონაცემები მოზრდილთა პოპულაციაში კეტოგენური დიეტის ეფექტურობის შესახებ.

კეტოგენური დიეტა, რომელიც გულისხმობს ფარმაკორეზისტენტული გულყრების მქონე პაციენტისთვის ცხიმების მაღალი და ცილების მცირე რაოდენობის შემცველობის საკვების მიწოდებას, ეფექტურია გენეტიკური ეტიოლოგიის ეპილეფსიის მქონე ბავშვებში. ზოგ შემთხვევაში, კეტოგენური დიეტის დაწყება ნაჩვენებია დიაგნოზის დადგენისთანავე, მაგ.: თავის ტვინის სპეციფიკური მეტაბოლური დარღვევების, კერძოდ გლუკოზის გადამტანი ცილის (GLUT-1) დეფიციტის, პირუვატდეჰიდროგენაზას (PDHD) დეფიციტის, მიოკლონურ-ასტატური ეპილეფსიის, ჩვილობის მძიმე მიოკლონური ეპილეფსიების შემთხვევებში, ასეთი ბავშვების ერთ მესამედში კეტოგენური დიეტის ჩართვით ხშირად ფიქსირდება გულყრების შემცირება 50%-ზე მეტით. ზრდასრულ ფარმაკორეზისტენტული



ეპილეფსიის მქონე პაციენტებში ტრადიციული კეტოგენური დიეტა და Atkins-ის მოდიფიცირებული დიეტა გულყრების სიხშირეს ამცირებს 50%-ით (Sirven et al., 1999; Kossoff et al., 2008).

### VIII. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის გართულებები

ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის ყველაზე მნიშვნელოვანი პრობლემაა სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი, რომელიც გაცილებით აღემატება შეწყვეტილი გულყრების მქონე პირებში სტანდარტიზებული სიკვდილობის მაჩვენებლებს (Tomson 2000; Sperling et al., 1999; Shackleton et al., 2002; Perucca et al., 2011).

ფარმაკორეზისტენტობის ზოგ შემთხვევაში პაციენტის გარდაცვალების მიზეზი დაკავშირებულია ეპილეფსიის გამომწვევ მიზეზთან (თავის ტვინის სიმსივნე, ნეიროდევენერაციული დაავადებები და სხვ), ზოგ შემთხვევაში კი სიკვდილობა უშუალოდ უკავშირდება გულყრას (ეპილეფსიური სტატუსი, გულყრასთან დაკავშირებული ტრავმა). უეცარი სიკვდილის შემთხვევები ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტებში 40-ჯერ უფრო ხშირია, ვიდრე გულყრებისგან თავისუფალ პირებში (Tomson et al., 2000); ასევე ხშირია სხვადასხვა სახის დაზიანება (ქალა-ტვინის ტრავმა, მოტეხილობა, დამწვრობა და სხვა) (Friedman 2010).

ფარმაკორეზისტენტული გულყრები რთულად სამართავი სამედიცინო მდგომარეობაა და მათი დიაგნოსტიკისა თუ მკურნალობის ეფექტური მეთოდები ჯერ კიდევ საბოლოოდ არ არის ჩამოყალიბებული.

ფრე თითქმის ყოველთვის ასოცირდება სხვადასხვა სახის კომორბიდულ მდგომარეობებთან, რაც კიდევ უფრო ართულებს ფარმაკორეზისტენტული გულყრების მკურნალობას, რადგან ეპილეფსიის მკურნალობის პარარელურად, არცთუ იშვიათია კომორბიდული მდგომარეობების სხვადასხვა სახის გართულებები, ეპილეფსიური სტატუსი და სიკვდილობა. ამიტომ, წამლდაქვემდებარებულ ეპილეფსიებთან შედარებით ფრე-ის მქონე პაციენტებს გაცილებით უფრო ხშირად ესაჭიროებათ ინტენსიური სტაციონარული სამედიცინო მომსახურება, ასეთ პაციენტებში საგრძნობლადაა გაზრდილი ტრავმატიზმისა და უეცარი სიკვდილის შემთხვევათა ხვედრითი წილი, გაცილებით უფრო დიდია მათი ეკონომიკური პრობლემები და დაბალია ცხოვრების ხარისხი. იგი მძიმე ფსიქო-სოციალურ ტვირთს წარმოადგენს როგორც დაავადებულისა და მისი ოჯახის, ისე ჯანდაცვის სისტემისა და საზოგადოებისთვის. ფრე-ის პრობლემების

მოუგვარებლობა მნიშვნელოვნად ზრდის დაავადების სამედიცინო, ფსიქო-სოციალური და ეკონომიკური ტვირთის სიმძიმეს, რაც დაუყოვნებელ ყურადღებას საჭიროებს.

**IX. ფარმაკორეზისტენტული ეპილევსიის ეკონომიკური ტვირთი**

ეპილევსიის პრობლემის მართვის ეფექტური ჯანდაცვითი ღონისძიებების დაგეგმვის, მკურნალობის მეთოდების შერჩევისა და რეკომენდაციების შემუშავების პროცესში, აუცილებლად გასათვალისწინებელია დაავადების ეკონომიკური ასპექტები.

**განმარტება**  
**ეპილევსიის ეკონომიკური ტვირთი**  
 ეპილევსიის მკურნალობისთვის საჭირო თანხები და საზოგადოების მიერ ბენეფიციარზე დახარჯული თანხების ეკონომიკური ტვირთი.

ეპილევსია ქრონიკული დაავადებაა, რომელიც საჭიროებს ხანგრძლივ (არცთუ იშვიათად, მთელი სიცოცხლის მანძილზე) ანტიკონვულსიურ მკურნალობასა და სამედიცინო მეთვალყურეობას. ამდენად, იგი მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ჯანდაცვის ეკონომიკური რესურსების როგორც პირდაპირ, ისე არაპირდაპირ ხარჯებზე.

**ეპილევსიის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა** საკმაოდ რთული და ხანგრძლივი პროცესია. ეფექტური გამოსავლის შემთხვევაში, მკურნალობა, სულ ცოტა, 5 წლის მანძილზე, ხშირად კი სიცოცხლის ბოლომდე გრძელდება. მკურნალობის ეფექტურობა დამოკიდებულია მრავალ სამედიცინო, ფსიქოლოგიურ და სოციალურ ფაქტორზე (იხ. ცხრილი №3)

**ცხრილი №3** ანტიეპილევსიური მკურნალობის ეფექტურობის განმსაზღვრელი სამედიცინო და არასამედიცინო ფაქტორები

სამედიცინო	ფსიქოლოგიური	ჯანდაცვითი
დაავადების სიმპტომების გამოვლენიდან დიაგნოსტიკამდე განვლილი პერიოდი	დაავადების/დაავადებულის მიმართ პაციენტისა და მისი ოჯახის წევრების დამოკიდებულება	პრობლემისადმი განაზღვრული სახელმწიფო პოლიტიკა
დიაგნოსტიკის სიზუსტე	მკურნალობის რეჟიმისადმი პაციენტის დაქვემდებარება	ეპილევსიის სტაციონარული და ამბულატორიული მკურნალობის სტანდარტები
ანტიეპილევსიური მკურნალობის ადეკვატურობა	პაციენტის ყოფითი, სასწავლო, სამუშაო და სოციალური გარემო	პაციენტთა დაზღვევისა და სოციალური უზრუნველყოფის ფორმატი
დაავადების მიმდინარეობის		

<p>მეთვალყურეობა და გართულებათა პრევენცია</p> <p>ანტიეპილეფსიური უწყვეტობა</p> <p>მკურნალობის უწყვეტობა</p> <p>თანმსვლელები დაავადებების ადეკვატური მართვა</p>	<p>საზოგადოებაში ეპილეფსიის სტიგმის ხარისხი</p> <p>პაციენტის ცხოვრების ხარისხი</p>	<p>ეპილეფტოლოგიური სამსახურის სისტემა პირველადი ჯანდაცვის რგოლიდან სპეციალიზირებულ დონემდე</p> <p>საზოგადოებრივ ეპილეფსიის ჯანდაცვაში მკურნალობის, რეაბილიტაციისა და ზედამხედველობის სისტემა</p> <p>წამალმომარაგების მარკეტინგი</p> <p>ადგილობრივი წამალწარმოება</p> <p>საკანონმდებლო რეგულაციები ეპილეფსიის საკითხებთან დაკავშირებით (საგანმანათლებლო, შრომითი მოწყობის, ოჯახის შექმნის, მანქანის მართვის, საჯარისო, და ა.შ. უფლებების დამცავი კანონმდებლობა).</p>
--	--	---

ზემოაღნიშნული საკითხების სწორად მართვის პირობებში, ეპილეფსიით დაავადებულთა 70-75%-ში მიღწევადია გულყრების სრული კუპირება და მათგან 50-60%-ს სრული განკურნების მაღალი ალბათობა გააჩნია. წინააღმდეგ შემთხვევაში, ეპილეფსიით დაავადებულთა შორის გულყრების კუპირებისა და დაავადებისგან განკურნების შანსი მინიმალურია, რაც მნიშვნელოვნად ზრდის ავადობისა და დაავადებისანობის, ტრავმატიზმის, უნარშეზღუდულობის, ასოციალური და დევიანტური ქცევების მქონე ადამიანთა რაოდენობას და შესაბამისად, იზრდება ეკონომიკური ხარჯიც.

ჯანმრთელობის დაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია ეპილეფსიას სახელმწიფო მნიშვნელობის პრობლემათა რანგში განიხილავს და ყველა ქვეყნის მთავრობას მოუწოდებს ეპილეფსია გამოცხადდეს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის პრიორიტეტულ მიმართულებად, რადგან ამ პრობლემის არასწორი მართვის შედეგი მნიშვნელოვანი ეკონომიკური ზარალია მთელი მსოფლიოსთვის (WHO 2015).

ეპილეფსიის ეკონომიკური ასპექტების შესწავლა 1990-იანი წლებიდან დაიწყო და მისი აუცილებლობა განსაზღვრა რამდენიმე ფაქტორმა:

- 1970 წელს აშშ-ის ჯანმრთელობის ნაციონალურმა ინსტიტუტმა (NIH) გამოაქვეყნა ეპილეფსიის სოციალური და ეკონომიკური კვლევის შედეგები, რომლის მიხედვითაც, იმ პერიოდში, ეპილეფსიის პრობლემაზე აშშ-ის სახელმწიფოს ყოველწლიური ხარჯი განისაზღვრა 3.0 მილიარდი ამერიკული დოლარით.

- 1990 წელს, ეპილევსიის რეალური ხარჯის დასადგენად, შვეიცარიაში, დიდ ბრიტანეთსა და აშშ-ში ერთდროულად დაიწყო განსხვავებული დიზაინის კვლევები. დაავადების ინსიდენსზე დაფუძნებული კვლევებით უნდა განსაზღვრულიყო ავადობის მანძილზე დაავადებულის ინდივიდური ხარჯის მთლიანი ოდენობა; ხოლო პრევალენსზე დაფუძნებული კვლევებით ზოგადად, დაავადების წლიური ხარჯი. აღნიშნული კვლევის შედეგები მოყვანილია ცხრილში №4

**ცხრილი №4 ეპილევსიის ხარჯი (1990 წ.)**

ეპილევსიის ხარჯი მაღალი ეკონომიკური განვითარების ქვეყნებში				
ქვეყანა	1 წელიწადში	ერთ პაციენტზე 1 წელიწადში		
		სულ	ფარმაკო-რეზისტენტული	ფარმაკო-დინამიკური
შვეიცარია	354 მლნ CHF (შვეიცარული ფრანკი)	7000 CHF- (შვეიცარული ფრანკი)	-	-
დიდი ბრიტანეთი	1930 მლნ. £	4492 £	-	-
აშშ	-	-	\$ 138 602	\$ 4 272
დასავლეთ ევროპა – სულ	18 მილიარდი €	4000 €	-	-

(Hauser et al., 1990)

როგორც ცხრილიდან ჩანს, განვითარებულ ქვეყნებში წარმოებულმა კვლევებმა გამოავლინა, რომ კონტროლირებადი გულყრების შემთხვევაში ეპილევსიის ეკონომიკური ხარჯი მნიშვნელოვნად უფრო დაბალია (33-ჯერ), ვიდრე არაკონტროლირებადი გულყრების დროს. შესაბამისად, ეპილევსიის ხარჯი მნიშვნელოვნად უნდა შემცირდეს არაკონტროლირებადი გულყრების მქონე პაციენტთა შემცირების შემთხვევაში. აღნიშნულის აუცილებელ წინაპირობას ეპილევსიის დიაგნოსტიკის, მკურნალობისა და მართვის ეფექტური მეთოდოლოგიების შემუშავება წარმოადგენს.

არსებულ კვლევებზე დაყრდნობით, 1990-იანი წლებიდან, მსოფლიოს მოწინავე ქვეყნებში ეპილევსიის პრობლემის ხარჯთეფექტური მართვისათვის აქტიურად დაიწყო ახალი მიდგომებისა და ტექნოლოგიების შემუშავება და დანერგვა. აღნიშნულის პარალელურად, განვითარებად ქვეყნებში წარმოებულმა კვლევებმა ეპილევსიის მქონე პაციენტთა მდგომარეობა საკმაოდ დრამატულად წარმოაჩინა, რადგან დაავადებულთა თითქმის 90% ან საერთოდ არ მკურნალობდა, ან

ღებულობდა არაადეკვატურ პრეპარატებს (Scott et al., 2001). შესაბამისად, ასეთ ქვეყნებში საგრძნობლად მაღალი უნდა ყოფილიყო არაკონტროლირებადი გულყრების მქონე პაციენტების რაოდენობა, რაც მნიშვნელოვან ეკონომიკურ ხარჯებს მოითხოვდა არა მხოლოდ კონკრეტული ქვეყნის, არამედ მსოფლიო ბანკის ბიუჯეტიდან.

ეპილეფსიის ეკონომიკური პრობლემების განხილვის აუცილებლობა შემდეგი საკითხითაც იყო განპირობებული: ეპილეფსიის მკურნალობის ეფექტურობის მისაღწევად ფარმაკოლოგიურმა კომპანიებმა აქტიურად დაიწვეს ახალი ანტიკონვულსანტების შექმნა და წარმოება. თუმცა, ფარმაკოლოგიურ ქსელში გამოჩენილი ახალი თაობის ეფექტური ანტიეპილეფსიური წამლები საკმაოდ ძვირადღირებული და ხელმიუწვდომელი იყო განვითარებული ეკონომიკის ქვეყნებში მცხოვრები პაციენტების უმრავლესობისთვისაც კი. აღნიშნული მდგომარეობა აფერხებდა ეპილეფსიის ეფექტური მკურნალობის ახალი საშუალებების დანერგვას და, შესაბამისად, აბრკოლებდა ეკონომიკური ხარჯის შემცირების პროცესს.

ზემოაღნიშნული გარემოებების გათვალისწინებით, 1994 წლიდან, ეპილეფსიის წინააღმდეგ მებრძოლი საერთაშორისო ლიგის (ILAE) გამგეობის გადაწყვეტილებით გააქტიურდა ეპილეფსიის ეკონომიკური პრობლემების კვლევებისა და ეპილეფსიის ხარჯთეფექტური მკურნალობის გზების ძიების პროცესი, რათა ეპილეფსიის ეკონომიკურ საკითხებში დროულად მომზადებულიყო შესაბამისი რეკომენდაციები როგორც განვითარებული, ისე განვითარებადი ქვეყნებისთვის.

ეპილეფსიით დაავადებულ ადამიანებს ესაჭიროებათ დაავადების სადიაგნოსტიკო/პერიოდული გეგმიური გამოკვლევები და ხანგრძლივი მკურნალობა ანტიეპილეფსიური პრეპარატებით, რაც გარკვეულ ეკონომიკურ ხარჯებს მოითხოვს. ამ აუცილებელი თანხების გარდა, დაავადების მიმდინარეობის პროცესში, შესაძლოა, საჭირო იყოს სხვა მრავალი დამატებითი ხარჯის გაღებაც. მაგ.: კომორბიდული მდგომარეობების (ფსიქიკური, ფსიქოლოგიური, გენეტიკური, კარდიოლოგიური და სხვ.) კვლევა და მკურნალობა, ანტიეპილეფსიური პრეპარატების გვერდითი მოვლენების დიაგნოსტიკა და მკურნალობა, გულყრის დროს მიღებული ტრავმებისა და დაზიანებების მკურნალობა და ა.შ. ამასთან, დაავადების/კომორბიდული მდგომარეობის გამწვავების შემთხვევებში, როგორც წესი, პაციენტი საჭიროებს სტაციონარულ მკურნალობას. მაღალი ეკონომიკური

განვითარების ქვეყნებში, აღნიშნული ხარჯების გაღება უწევთ სადაზღვევო სისტემებს, ხოლო დაბალი ეკონომიკური განვითარების ქვეყნებში – პაციენტსა და მის ოჯახს.

ეკონომიკური ფაქტორი საკმაოდ მტკივნეული და მძიმე ტვირთია ეპილევსიის მქონე ადამიანებისთვის. ანტიეპილევსიური წამლების უმრავლესობა საკმაოდ ძვირადღირებული პრეპარატებია და ხელმიუწვდომელია პაციენტთა უდიდესი კონტიგენტისთვის. მიუხედავად იმისა, რომ ბოლო ათი წლის მანძილზე განვითარებული ეკონომიკის ევროპულ ქვეყნებში ეპილევსიით დაავადებული ადამიანების ჯანმრთელობაზე გაღებული ხარჯები მნიშვნელოვნადაა გაზრდილი და გარკვეულწილად დარეგულირებულია წამლების ღირებულება ანუ შეჩერებულია მათი ფასების ზრდის ტენდენცია, ჯერ კიდევ მნიშვნელოვან პრობლემად რჩება ასეთი პაციენტების მომსახურების მრავალი საკითხი. მაგ.: ზოგიერთ ევროპულ ქვეყანაში ჯერ კიდევ შეუმუშავებელია ეპილევსიის ქირურგიული მკურნალობის პროგრამები.

განვითარებად ქვეყნებში დაავადებულთა მდგომარეობა ძალზე სავალალოა, რადგან ასეთი ქვეყნების უმრავლესობას არ გააჩნია კვალიფიციური კადრი და ეპილევტოლოგიური სამსახური, ეპილევსიით დაავადებულთა სახელმწიფო სტანდარტები და პროგრამები, მკურნალობისათვის თითქმის არ გამოიყენება ახალი თაობის ძვირადღირებული პრეპარატები და ინიშნება მხოლოდ ძველი თაობის იაფფასიანი ანტიკონვულსანტები (ფენობარბიტალი, ფენიტონი, კარბამაზეპინი, ვალპროატი). არ ფუნქციონირებს ეპილევსიის ქირურგიული მკურნალობის, ცთომილი ნერვის სტიმულაციის, კეტოგენური დიეტის მეთოდოლოგიები. სათანადო სპეციფიკური ეპილევტოლოგიური ცოდნის დაბალი დონის მიზეზით მნიშვნელოვნადაა გაზრდილი დიაგნოსტიკური შეცდომების, არაადეკვატური მკურნალობის, პოლითერაპიისა და შესაბამისად, არაკონტროლირებადი გულყრების მქონე დაავადებულთა ხვედრითი წილი, რაც საგრძნობლად ზრდის ეპილევსიის ხარჯს და მძიმე ეკონომიკურ ტვირთად აწევს ისედაც გადატაკებულ მოსახლეობას.

ეპილევსიის პირდაპირ და არაპირდაპირ ხარჯს მნიშვნელოვნად ზრდის არამატერიალური ხარჯი - ეპილევსიის სტიგმა, რომლის „საფასურსაც“ პაციენტი მთელი სიცოცხლის მანძილზე „იხდის“, ეპილევსიისაგან თუნდაც სრული განკურნების შემთხვევაშიც კი. ეპილევსიის სტიგმა ის დამდაა, რის გამოც საზოგადოება პაციენტს უწესებს დამამძიმებელ შეზღუდვებს სწავლის, დასაქმების,

ოჯახის შექმნის, შთამომავლობის შექმნისა და სხვა მრავალ საკითხში. აქედან გამომდინარე, დაავადება „ეპილეფსია“, რომლის დიაგნოსტიკა, მედიკამენტური მკურნალობა და ფსიქო-სოციალური რეაბილიტაცია საკმაოდ რთული და ხანგრძლივი პროცესია, მოითხოვს როგორც მატერიალურ, ისე მნიშვნელოვან არამატერიალურ დანახარჯებს, კერძოდ (იხ. ცხრილი №5)

**ცხრილი №5 ეპილეფსიის ხარჯის კომპონენტები**

<b>ეპილეფსიის ხარჯი</b>		
<b>პირდაპირი</b>	<b>არაპირდაპირი</b>	<b>არამატერიალური</b>
დიაგნოსტიკური კვლევები; ამბულატორიული მკურნალობა, სტაციონარული მკურნალობა; ქირურგიული მკურნალობა და სხვა; ანტიეპილეფსიური პრეპარატები.	უმუშევრობა; გაცდენილი სამუშაო საათები; სიკვდილობის მაღალი სიხშირე; ტრავმატიზმის მაღალი სიხშირე;	სტიგმა; ცხოვრების დაბალი ხარისხი; ოჯახის შექმნის პრობლემა; დასაქმების პრობლემა; მანქანის მართვის პრობლემა; დისკრიმინაცია და სხვა.
ხარჯები ადვილი დასაანგარიშებელია	ხარჯები დამოკიდებულია ქვეყნის სოცუზრუნველყოფის სისტემაზე და ძნელი დასაანგარიშებელია	ხარჯების დაანგარიშება საერთოდ შეუძლებელია

**ეპილეფსიის პირდაპირი ხარჯი**

ეპილეფსიის პირდაპირ ხარჯში შედის ყველა იმ სადიაგნოსტიკო და სამკურნალო მიდგომების ფასი, რომელიც ესაჭიროება ეპილეფსიის მქონე ადამიანს (Jacoby A. 2002; Smeets et al., 2007; Haag et al., 2010).

დადგენილია, რომ ეპილეფსიის ღირებულება მნიშვნელოვნად იზრდება მედიკამენტურად დაუქვემდებარებელი გულყრების მაღალი სიხშირის, დაავადების ხანგრძლივი მიმდინარეობის, გამოყენებული ანტიკონვულსანტების ღირებულების (პოლითერაპია, მაღალი დოზები, სხვა დამატებითი პრეპარატები), ეპილეფსიურ გულყრასთან ასოცირებული უეცარი სიკვდილის, უბედური შემთხვევების, ტრავმატიზმის, ფსიქიკური დარღვევების დროს (Hamer et al., 2006).

დანის ეროვნული რეგისტრის მონაცემებით (Jennum et al., 2011) ზოგად პოპულაციასთან შედარებით ეპილეფსიის მქონე პაციენტები:

- უფრო ხშირად მიმართავენ სამედიცინო დაწესებულებებს სამედიცინო ვიზიტებზე,
- უფრო მეტი თანხა ეხარჯებათ მედიკამენტებზე,
- უფრო მეტია დაუსაქმებელი,

- უფრო მეტი გაცდენები აქვთ სამსახურში/სკოლაში/სასწავლებელში,
- უფრო დაბალი შემოსავალი აქვთ.

ამავე კვლევამ გამოავლინა, რომ ეპილეფსიის საერთო წლიური პირდაპირი ხარჯი თითქმის სამჯერ აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებს (€3 465 და €1 163 შესაბამისად), ხოლო ერთი დაავადებულის შემთხვევაში სამუშაო ბაზარზე ეპილეფსიის მიზეზით დაკარგული წლიური შემოსავალი (პაციენტის/მეურვის გაცდენილი სამუშაო დღეები) 11 110 ევროს შეადგენდა.

სხვადასხვა კვლევის მიხედვით ეპილეფსიის პირდაპირი და არაპირდაპირი ხარჯის ოდენობა ასე გამოიყურება (იხ. ცხრილი №6) (Ivanova et al., 2010; Riechmann et al., 2015; Gustavsson et al., 2010).

**ცხრილი №6** ეპილეფსიის პირდაპირი და არაპირდაპირი ხარჯი

ავტორი	ქვეყანა	წელი	ხარჯი	
			პირდაპირი	არაპირდაპირი
Ivanova et al	ამერიკა	2010	10 258 \$ (წელიწადში)	3 192\$ (წელიწადში)
Riechmann et al.	გერმანია	2015	€1 619 ± €4 375 (3 თვეში)	€1 231 ± €2 830 (3 თვეში)
Gustavsson et al.	EBC	2010	3 086 € (წელიწადში)	2 136 € (წელიწადში)

EBC – ევროპის თავის ტვინის საბჭო

ზოგადად, ყველა კვლევის მიხედვით, ეპილეფსიის პირდაპირი ხარჯის მაღალი მაჩვენებლების პრედიქტორებია აქტიური ეპილეფსია, ფოკალური ეპილეფსიური სინდრომები, ეპილეფსიის ცუდი პროგნოზული მაჩვენებლები და გულყრების მაღალი სიხშირე.

პრობლემების დროული მოგვარების მიზნით, ჰალიფაქსის 2013 წლის ეპილეფსიის საერთაშორისო კონფერენცია - The “2nd Halifax International Epilepsy Conference & Retreat” მთლიანად ფარმაცორებისტენტული ეპილეფსიის საკითხს მიეძღვნა და გამოიკვეთა ის აუცილებლობები, რომლებიც ხელს შეუწყობს ფრე-ს დროულ დიაგნოსტიკასა და ხარჯთეფექტურ სამედიცინო მართვას.

კონფერენციაზე გამოიკვეთა 10 გადამწყვეტი საკითხის შესწავლისა და იდენტიფიცირების აუცილებლობა და ჩამოყალიბდა შემდეგი **გადაუდებელი საკითხები**:

- (1) სამედიცინო მონაცემებზე დაფუძნებული ფრე-ის საერთაშორისო დეფინიციის შექმნა,
- (2) ფრე-ს ბუნებრივი მიმდინარეობის სრულყოფილი შესწავლა,



- (3) კომორბიდობისა და ფრე-ის მკურნალობის სირთულეების სრულყოფილი შესწავლა,
- (4) ფრე-ის ეპიდემიოლოგიური მონაცემების და სოციოეკონომიკური (პიროვნული, საზოგადოებრივი, ფინანსური, ემოციური) გავლენის ზუსტი დადგენა,
- (5) კლინიკურად ღირებული დიაგნოსტიკური და პროგნოზული ევზიოლოგიური ბიომარკერების განსაზღვრა,
- (6) კლინიკურად ღირებული დიაგნოსტიკური და პროგნოზული ანატომიური (მრგ) ბიომარკერების განსაზღვრა,
- (7) ფრე-ის ბიომოლეკულური/ბიოქიმიური ეტიოპათოგენეზური მექანიზმის გარკვევა,
- (8) ფრე-ის წარმომადგენლობითი ექსპერიმენტული მოდელები,
- (9) ფრე-ის ახალი და ეფექტური წამლები ან სხვა სამკურნალო საშუალებების შექმნა
- (10) ფრე-ის მიმართულებით გამუდმებული სამეცნიერო კვლევების მხარდაჭერა.

## თავი 2. კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში ეპილევსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების ეპიდემიოლოგიური მაჩვენებლების შესწავლა, მათი ეტიოლოგიური ფაქტორების შეფასება და ეპილევსიის ქირურგიული მკურნალობის პერსპექტივების განსაზღვრა.

### ამოცანები:

1. ეპილევსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების ეპიდემიოლოგიური პარამეტრების შესწავლა:
  - ნნი-ს “ეპილევსიის რეგისტრიდან” ფარმაკორეზისტენტული ეპილევსიური გულყრების მქონე პირთა იდენტიფიცირება და პირველადი საკვლევი ჯგუფის ფორმირება;
  - პაციენტთა მოწვევა, დაავადების ანამნეზური მონაცემების, გულყრის/გულყრების ფენომენოლოგიისა და ანტიეპილევსიური მკურნალობის ეტაპების რევიზია კვლევის პროტოკოლის მიხედვით;

- ჭეშმარიტი ფარმაკორეზისტენტული ეპილევსიების მქონე საბოლოო საკვლევი ჯგუფის ფორმირება.
2. **ფარმაკორეზისტენტობის განმსაზღვრელი რისკ-ფაქტორების შეფასება**  
 ეპილევსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების მქონე პაციენტთა პროტოკოლირებული კვლევების შედეგების მიხედვით
    - ეპილევტოლოგის კონსულტაცია,
    - ნეიროფსიქოლოგიური დიაგნოსტიკა,
    - სტანდარტული ეეგ-კვლევა,
    - თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახვა (მრგ) ეპილევსიის პროტოკოლით.
  3. **ფარმაკორეზისტენტული ეპილევსიების ქირურგიული მკურნალობის პერსპექტივების შეფასება** და ეფექტური სამოქმედო გეგმის შემუშავება ქვეყნის ჯანდაცვის სისტემაზე მორგებული ეპილევსიის ქირურგიული მკურნალობის სამსახურის დანერგვის მიზნით.
    - ეპილევსიის ქირურგიული მკურნალობის პროტოკოლის შემუშავება,
    - პაციენტების პრე-ქირურგიული შეფასება არაინვაზიური პროტოკოლით
  4. **საქართველოში ეპილევსიის ქირურგიული მკურნალობის პილოტირება.**
  5. **ეპილევსიის ქირურგიული მკურნალობის ხარჯთეფექტურობის შეფასება.**
  6. **კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით დასკვნებისა და პრაქტიკული რეკომენდაციების შემუშავება.**

### **თავი 3. საკვლევი პირები და კვლევის მეთოდოლოგია**

კვლევა ჩატარდა ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტის ეპილევსიის კონტროლისა და პრევენციის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრის ბაზაზე.

პირველ ეტაპზე განხორციელდა ნნი-ს ეპილევსიის რეგისტრში 2011 წლის 1 იანვრიდან 31 დეკემბრამდე რეგისტრირებული პაციენტების სამედიცინო დოკუმენტაციის რეტორსპექტული განხილვა და ანალიზი.

#### **I. საკვლევი ჯგუფის ფორმირება**

“ეპილევსიის რეგისტრში” რეგისტრირებულ ყველა პაციენტს ეპილევსიის დიაგნოზი უკვე დადასტურებული ჰქონდა მულტიდისციპლინური გუნდის მიერ (ნევროლოგი, ნეიროფსიქოლოგი, ეპილევტოლოგი, ეეგ და მრგ) საერთაშორისო

სტანდარტებისა (Engel., 2001; Commission ILAE 1981; Berg et al., 2010) და ეპილეფსიის ეროვნული პროტოკოლის მიხედვით. სამედიცინო დოკუმენტაციის რევიზიისა და მონაცემთა შეფასების შემდეგ დიფერენცირდა კვლევის საფარაულო ჯგუფი, კერძოდ: ყველა პაციენტი, რომელიც ეპილეფსიის რეგისტრში განთავსებული დოკუმენტაციის საფუძველზე აკმაყოფილებდა ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის კრიტერიუმებს, ეტაპობრივად იქნენ მოწვეული ეპილეფსიის ცენტრში, სადაც გაეცნენ დაწვრილებით ინფორმაციას სამეცნიერო კვლევისა და კვლევაში მათი მონაწილეობის ფორმატის შესახებ.

კვლევაში მონაწილეობაზე პაციენტებისგან/მეურვისგან წერილობითი ინფორმირებული თანხმობის მიღების შემდეგ, განხორციელდა მათი განმეორებითი კვლევები და ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის ეტაპობრივი დიაგნოსტიკა კვლევისთვის შემუშავებული პროტოკოლის მიხედვით.

## **ფრე-ის დიაგნოსტიკის I ეტაპი**

### **ეპილეფტოლოგის კონსულტაცია**

ეპილეფტოლოგის განმეორებითი კონსულტაცია ჩატარდა ყველა იმ შემთხვევაში, სადაც ეჭვი იქნა მიტანილი ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის არსებობაზე (განსაზღვრული ILAE-ს მიერ, Kwan et al. 2010).

პაციენტის ნევროლოგიური სტატუსის შეფასებასთან ერთად გადაიხედა დაავადების ანამნეზი, გულყრის/გულყრების ფენომენოლოგია, დიაგნოსტირებული ეპილეფსიური სინდრომი (Berg et al. 2010), ანტიკონვულსანტებით მკურნალობის სქემები და ადეკვატურობა, პაციენტის მხრიდან დანიშნული სქემების შესრულების ადეკვატურობა (მკურნალობაზე დამყოლობა).

აღნიშნულის შემდეგ გამოიყო “ცრუ ფარმაკორეზისტენტობის” შემთხვევები, რომლებიც აღარ ჩაერთვნენ შემდგომ კვლევებში, ხოლო იმ შემთხვევებში, სადაც მაღალი ალბათობით გამოვლინდა ფარმაკორეზისტენტობის შესაძლო არსებობა, ჩატარდა დამატებითი გამოკვლევები კვლევის პროტოკოლის მიხედვით: სტანდარტული ელექტროენცეფალოგრაფიული კვლევა, თავის ტვინის მრგ კვლევა და ნეიროფსიქოლოგიური დიაგნოსტიკა.

**გულყრების სემიოლოგიური კლასიფიკაცია** – გულყრების ფენომენოლოგია განისაზღვრა გულყრათა საერთაშორისო კლასიფიკაციის მიხედვით (ILAE Commission, 1981). აღნიშნულის შემდეგ, გულყრის ლატერალიზაციური და

ლოკალიზაციური ნიშნების მიხედვით (Bonini et al., 2014; Foldvary-Schafer et al., 2011; Mc Gonigal et al., 2004) გამოიყო შემდეგი ჯგუფები:

- **საფეთქლის მეზიალურ სტრუქტურებში აღმოცენებული გულყრა** - აღნიშნულ ჯგუფში გაერთიანდა - აბდომინური აურა იზოლირებულად ან მოტორულ კომპონენტთან კომბინაციაში (გულისრევის შეგრძნება, ტკივილის შეგრძნება, ენით აუწერელი დისკომფორტი მუცლის და/ან თეთრი ხაზის არეში), მდგრადი ან აღმავალი (გულმკერდი და ყელისკენ) თუ დაღმავალი (მცირე მენჯის ღრუსკენ) გავრცელებით.
- **კონტრალატერალური ფოკალური გულყრა:** ცალმხრივი, აღმავალი და გავრცელებადი სომატოსენსორული აურა.
- **კონტრალატერალური შუბლის გულყრა:** მარტივი მოტორული გულყრა ცალმხრივი ტონური ან კლონური მოძრაობის სახით.
- **კონტრალატერალური ჰემისფერული გულყრა:** თავის და თვალების ვერსიული მოძრაობა, “4”-ის ნიშანი: კიდურების ასიმეტრიული ტონური პოზა ერთი ხელის გაშლით იდაყვის სახსარში, ხოლო მეორე ხელის მოხრილი პოზით.
- **იფსილატერალური მეზიალური ტემპორალური სტრუქტურებიდან განვითარებული გულყრა:** უნილატერალურად ქუთუთოს ხამხამი ან ცხვირის ფხანა/წმენდა (შეტვის დროს ან შეტვის დამთავრებისთანავე).
- **ჰიპოთალამური ჰამარტომა** – გელასტური (ლიმილის გრიმასა) გულყრები.

## **ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის დიაგნოსტიკის II ეტაპი**

**ფრე-ის მქონე პაციენტების მულტიდისციპლინური კვლევები კვლევის პროტოკოლის მიხედვით.**

ფრე-ის საბოლოო დიაგნოსტიკის მიზნით, ფრე-ის მქონე პაციენტთა რეკრუტირების პირველ ეტაპზე შერჩეულ ბენეფიციარებს ჩაუტარდათ მულტიდისციპლინური კვლევები შემუშავებული პროტოკოლის მიხედვით.

**1. სტანდარტული ელექტროენცეფალოგრაფიული კვლევა (სტანდარტული ეეგ)**  
კვლევის ფარგლებში არ გამოიყენებოდა ვიდეო-ეეგ მონიტორინგი, იმ პერიოდში საქართველოში საერთაშორისო სტანდარტების შესაბამისი ვიდეო-ეეგ კვლევის ინტელექტუალური რესურსისა და სათანადო გამოცდილების მქონე ტექნიკური

პერსონალის არარსებობის გამო. ამიტომ, ყველა შემთხვევაში, წარმოებულ იქნა სტანდარტული ეეგ-კვლევა.

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა, სულ მცირე, ერთი სტანდარტული (ღვიძლის ან ღლის ძილის) ინტერიქტური ეეგ კვლევა. კვლევები ტარდებოდა 21 არხიან ეეგ აპარატზე, ელექტროდების განლაგებით სტანდარტული “10-20” სისტემის მიხედვით, ჰიპერვეტილაციისა და ფოტოსტიმულაციის მაპროვოცირებელი ტესტების გამოყენებით, კლინიკურ ნეიროფიზიოლოგთა მიერ მოწოდებული საერთაშორისო სტანდარტებისა და რეკომენდაციების გათვალისწინებით (ACNS 2006), მინიმუმ 20 წუთის ხანგრძლივობით. საფეთქლისა და შუბლის წილის ღრმა სტრუქტურებიდან აღმოცენებული ელექტრული აქტივობის აღნუსხვის გასაუმჯობესებლად დამატებით იქნა განთავსებული სფენოიდური ელექტროდები. ფოკალური ინტერიქტური ეპილეფტიფორმული განტვირთვები განისაზღვრა როგორც:

- ერთეული ან რიტმული ჯგუფური პიკები და მახვილი ტალღები,
- ფოკალური პოლი-პიკები,
- გენერალიზებული პოლი-პიკები მეორადი ბილატერალური სინქრონიზაციით.

იქტური ეეგ-პატერნები, შემთხვევათა სიმწირის გამო (2 შემთხვევა) ცალკე აღარ იქნა განხილული.

**2. ნეიროფსიქოლოგიური შეფასება** – ჩატარდა ლურიას ნეიროფსიქოლოგიური სკალის (Лурья 1962), ბენტონის ვიზუალურ-რეტენციული ტესტისა (Benton 2012) და სტროპის “ფერი-სიტყვა” ტესტის გამოყენებით (Stroop 1978). აღნიშნული ტესტები ფართოდ და წარმატებით გამოიყენება ნევროლოგიური დარღვევების მქონე პაციენტებში დაუყოვნებელი (ხანმოკლე/მუშა) და გადავადებული (ხანგრძლივი) ვიზუალური და ვერბალური მესხიერების, ვიზუალური და აუდიტორული აღქმის, ვერბალური სისხარტის, მოტორული დავალებების, დაგეგმვის, ფერთა აღქმისა და ყურადღების უნარების შესაფასებლად.

**3. თავის ტვინის მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახვა (მრგ) ILAE-ს მიერ რეკომენდებული პროტოკოლების მიხედვით (ILAE commission, 1997; Gaillard et al., 2009; Gaillard et al., 2011).** აღნიშნული რეკომენდაციების შესაბამისად, თავის ტვინის სტრუქტურული გამოკვლევები შესრულდა მაგნიტურ-რეზონანსული გამოსახვის მეთოდით 1,5 ტესლა (T) და 3T მაღალი მაგნიტური ველის ინდუქციის სკანერების Magnetom Avento და Magnetom Verio (SIEMENS, გერმანია) მეშვეობით, “ეპილეფსიის პროტოკოლის” მიხედვით, რომელიც მოიცავს შემდეგ იმპულსურ მიმდევრობებს:

T2(tse), T1(tse). FLAIR, T2\*-ჭრილის სისქე – 3 მმ, MPRAGE – სუბმილიმეტრული ჭრილებით (0,9 მმ). საფეთქლის წილების მედიალური სტრუქტურების მეტად მკაფიო ვიზუალიზაციისთვის კორონარული ჭრილები ორიენტირებული იყო ჰიპოკამპების ჰორიზონტალური დერძის პერპენდიკულარულად (ჰიპოკამპის გრძივი დერძის მიმართ 90°-ით).

**4. კონსილიუმი და ფრე-ის დასკვნითი დიაგნოსტიკა** – ჩატარდა ყველა შემთხვევაში და მასში მონაწილეობას ღებულობდა ყველა ის სპეციალისტი, რომელიც ჩართული იყო კვლევებში. მულტიდისციპლინური კონსილიუმის მიერ, ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის ჯგუფში გაერთიანდნენ მხოლოდ ის პაციენტები, რომლებიც აკმაყოფილებდნენ ფრე-ს კრიტერიუმებს საერთაშორისო რეკომენდაციების შესაბამისად; დანარჩენი ბენეფიციარები გამოირიცხნენ საკვლევი ჯგუფიდან.

## **II. საკონტროლო ჯგუფის ფორმირება**

საკონტროლო ჯგუფისათვის, ნნი-ს ეპილეფსიის რეგისტრში 2011 წლის 1 იანვრიდან 31 დეკემბრამდე რეგისტრირებული პაციენტების სამედიცინო დოკუმენტაციის რეტროსპექტული განხილვისა და ანალიზის შემდეგ, საკვლევი ჯგუფის პაციენტთა ასაკისა და სქესის შესაბამისად შეირჩნენ ის პირები, რომლებსაც ეპილეფსიის სინდრომოლოგიური დიაგნოზი დადასტურებული ჰქონდათ ისეთივე კვლევებითა და კონსულტაციებით, როგორც საკვლევი ჯგუფის ბენეფიციარებს (სტანდარტული ეგ-კვლევა, ნეიროფსიქოლოგიური დიაგნოსტიკა, მრგ-კვლევა მაღალი რეზოლუციის აპარატითა და ეპილეფსიის პროტოკოლით, ეპილეფტოლოგის კონსულტაცია, მულტიდისციპლინური კონსილიუმი).

## **III. ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის პროტოკოლის შემუშავება**

საერთაშორისო რეკომენდაციების შესაბამისად (Jayakar et al., 2014) ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის სათანადო კანდიდატებისთვის ქართულ ენაზე შემუშავდა ქირურგიული მკურნალობის პროტოკოლი (იხ. სქემა №2).

აღნიშნული პროტოკოლის მიხედვით ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტები გაერთიანდა რამდენიმე ჯგუფში:

- 1. კვლევის ყველა მოდალობის სრული თანხვედრით:** როდესაც მრგ – პოზიტიური მონაცემი (მრგ-კვლევით გამოვლენილი კარგად შემოფარგლული დაზიანების კერა), გულყრის სემიოლოგია, ეგ-ზე ეპილეფსიური ფენომენები

და ნეიროფსიქოლოგიური კვლევის მონაცემები სავარაუდო ეპილეფტოგენური კერის მიხედვით სრულ თანხვედრაში იყო.

2. **მრგ-ნეგატიური შედეგით:** როდესაც მრგ-კვლევით თავის ტვინის დაზიანება ვერ იქნა ნანახი, მაგრამ კვლევის სხვა დანარჩენი მონაცემები მიანიშნებდა ერთდამიმავე ეპილეფტოგენურ კერაზე.
3. **ეპილეფტოგენური კერის დაუდგენელი ლოკალიზაციით:** როდესაც კვლევის მოდალობები მიუთითებდა სხვადასხვა ეპილეფსიური კერის არსებობაზე.
4. **თავის ტვინის მულტიფოკალური დაზიანებით:** როდესაც ვლინდებოდა ერთზე მეტი ეპილეფტოგენური კერა.

ყველა კონკრეტული შემთხვევა შეფასდა მოდალობების თანხვედრის მიხედვით. თითოეულ მოდალობას მიენიჭა ერთი ქულა და ჯამური ქულობრივი მაჩვენებლების მიხედვით შეფასდა ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის შესაძლებლობა.

**3 ქულა** – მიენიჭათ ბენეფიციარებს კვლევის მონაცემთა სრული თანხვედრის შემთხვევაში (გულყრის სემიოლოგია, ეეგ, კოგნიტური ფუნქცია, მრგ).

**2 ქულა** – სამი მოდალობის თანხვედრის შემთხვევაში,

**1 ქულა** – მხოლოდ ორი მოდალობის თანხვედრისას,

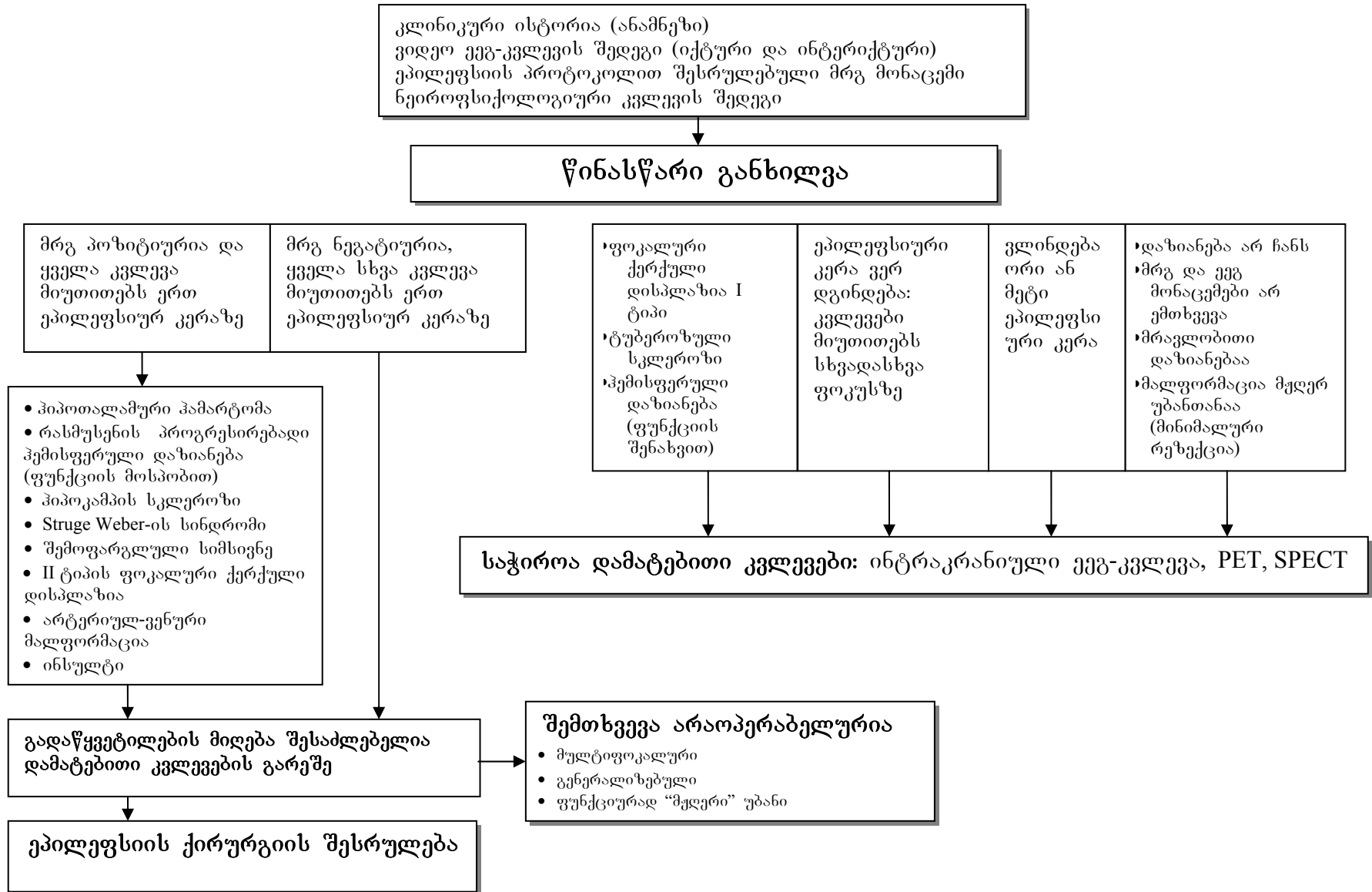
**0 ქულა** – როდესაც არცერთი მოდალობა არ იყო ურთიერთთანხვედრაში.

თითოეულ შემთხვევაში, არსებული საერთაშორისო კვლევების მონაცემებზე დაყრდნობით (Tonini et al., 2004), განისაზღვრა ქირურგიული ჩარევის შესაძლებლობა და მოსალოდნელი გამოსავალი.

მოძიებული ლიტერატურული მონაცემების ანალიზის საფუძველზე ჩვენი კვლევის პირებისთვის ჩამოყალიბდა ქირურგიული მკურნალობის დღეისათვის ყველაზე მორგებული ვარიანტები:

- დაზიანებული კერის რეზექცია და ეფექტური გამოსავალი – სრული გაჯანსაღების მაღალი ალბათობა;
- ეპილეფსიური კერის დასაზუსტებლად აუცილებელია შემდგომი მაღალტექნოლოგიური კვლევები (ინტრაკრანიალური ეეგ-კვლევა, PET, SPECT).
- ეპილეფსიის პალიატიური ქირურგია;
- ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობა არ განიხილება.

სქემა № 2. ქირურგიული მკურნალობის არაინვაზიური შეფასების პროტოკოლი





#### IV. პრექტირურგიული შეფასება და ეპიდეფსიის ქირურგიული მკურნალობის პილოტირება

წარმოებულ იქნა ნნი-ს ეპიდეფსიის ცენტრისა და სამედიცინო ცენტრ “ლანცეტის” ბაზაზე. აღნიშნულის მიზნით შერჩეულ ორ ფიზიკურ პირს ჩაუტარდა

##### 1. პრექტირურგიული დიაგნოსტიკა

- 1.1. პაციენტის ინფორმირება და წერილობითი თანხმობა
- 1.2. ეპიდეფტოლოგიური კონსულტაცია /გულყრის სემიოლოგიის შეფასება
- 1.3. მრგ კვლევა ეპიდეფსიის პროტოკოლით
- 1.4. ხანგრძლივი ვიდეო-ეგგ კვლევა (ვიდეო-ეგგ-ტელემეტრია)
- 1.5. ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირება
- 1.6. ფსიქიატრის კონსულტაცია
- 1.7. ნეიროქირურგის კონსულტაცია
- 1.8. ეპიდეფსიის კონსილიუმი და ქირურგიული მკურნალობის დაგეგმვა
- 1.9. პაციენტისა/ოჯახის კონსულტაცია და ფსიქოლოგიური მხარდაჭერა.

##### 2. ქირურგიული მკურნალობა

- 2.1. ნეიროქირურგიული ჩარევის მეთოდოლოგია:

სელექტიური ამიგდალო-ჰიპოკამპექტომია

ჰიპოკამპის სკლეროზის დროს აუცილებელია ჰიპოკამპის, ამიგდალას და პარაჰიპოკამპური ხვეულის რეზექცია. ჯანსაღი ტვინის ქსოვილის დაზოგვის მიზნით უპირატესობა ენიჭება სელექტიურ ამიგდალო-ჰიპოკამპექტომიას და ასეთ მიდგომას მიმართავენ მხოლოდ მაშინ, როდესაც ყველა პრექტირურგიული კვლევის მონაცემით დადასტურებულია ეპიდეფტოგენური კერის არსებობა მეზიალურ საფეთქლში (გულყრის სემიოლოგია, სტანდარტული და ვიდეო-ეგგ მონაცემები, ნეიროფსიქოლოგიური და ნეიროვიზუალიზაციური კვლევების შედეგები)

- 2.2. პოსტოპერაციული მდგომარეობის შეფასება და გეგმიური კვლევები ოპერაციული ჩარევიდან 45 დღეში.

- 2.3. შედეგების შეფასება.

##### სტატისტიკური ანალიზი

სტატისტიკური ანალიზი შესრულდა SPSS ის გამოყენებით (IBM SPSS Statistics, Version 20.0, Armonk, NY).

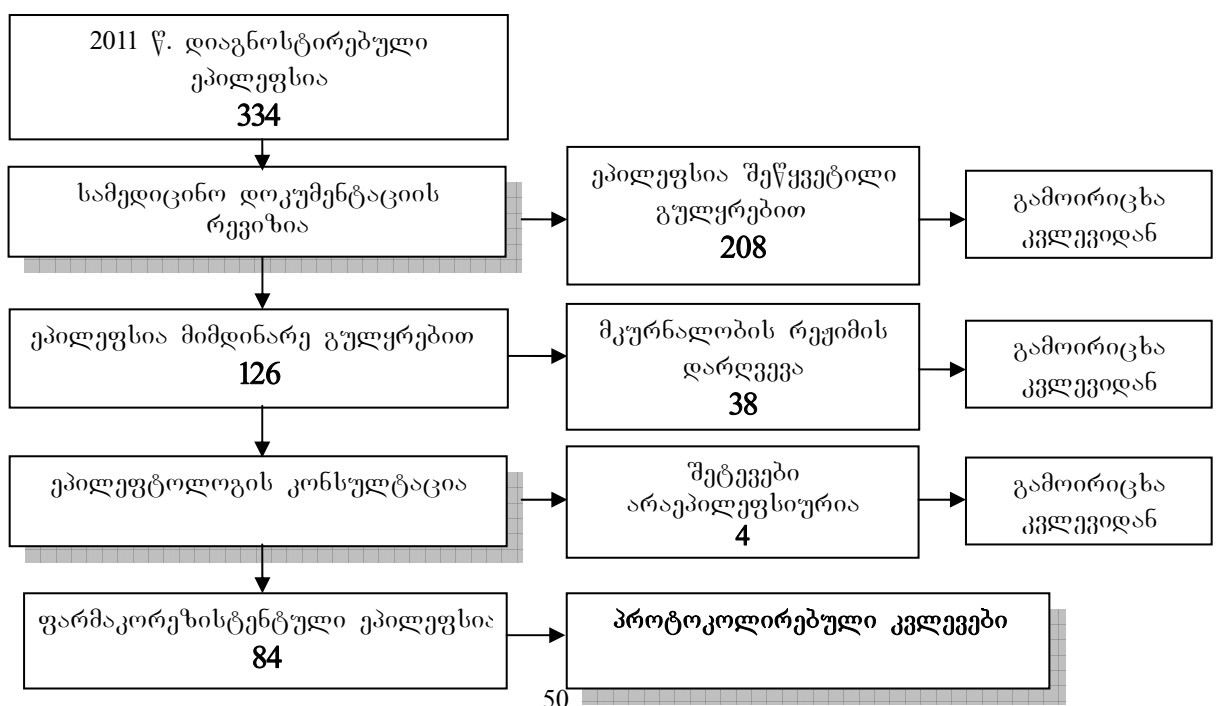
დემოგრაფიული და კლინიკური ცვლადებისთვის გამოყენებული იყო აღწერილობითი სტატისტიკა 95 % სარწმუნოების ინტერვალით [Confidence Interval (CI)]. ცენტრალური ტენდენციების დახასიათებისთვის გამოთვლილი იყო საშუალო და სტანდარტული დევიაცია [Standard Deviation (SD)] (ნორმალური დისტრიბუციიდან

გადახრის შემთხვევაში კი მედიანა და კვარტილთაშორისი დიაპაზონი [Interquartil Range (IQR)]. მულტივარიაციული ლოგისტიკური რეგრესიის (Multivariate Logistic Regression) მეთოდის გამოყენებით გამოვთვალეთ ქირურგიული ჩარევის შემთხვევაში გულყრების კუპირების ალბათობა ოპერაციიდან 1 წლის თავზე იმ მონაცემებზე დაყრდნობით, სადაც ავტორები განსაზღვრავენ გამოსავალს პრედიქტორების სხვადასხვა კომბინაციის შემთხვევაში (Berg et al., 1998; Campos et al., 2000; Gilliam et al., 2000; Jeha et al., 2007; Mosewich et al., 2000; Tatum et al., 2008). შემდგომში მოხდა ამ მონაცემების მორგება ჩვენს მიერ მიღებულ თითოეულ შემთხვევაზე და გულყრების კუპირების სავარაუდო შანსის გამოთვლა.

#### თავი 4. კვლევის შედეგები

კვლევის პროცესში მოხდა ეპილეფსიის რეგისტრში აღრიცხული 334 პაციენტის სამედიცინო დოკუმენტაციის რევიზია და განხილვა. რევიზირებული დოკუმენტაციის მიხედვით 311 პაციენტს (93%) ჰქონდა ფოკალური ეპილეფსია, 23-ს (7%) იდიოპათური გენერალიზებული ეპილეფსია. შეტევები კუპირებული იყო 208 პაციენტთან (62%), ხოლო ბოლო 6 თვის განმავლობაში გულყრები უგრძელდებოდა 126 პირს (38%), მათგან 38 (30%) არღვევდა მკურნალობის რეჟიმს, ოთხთან (3%) კი შეტევები შეფასდა როგორც არაეპილეფსიური. საწყისი საკვლევი ჯგუფიდან დარჩენილი 84 შემთხვევა (25%) აკმაყოფილებდა ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის კრიტერიუმებს (სქემა №3).

სქემა №3. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტების შერჩევა



იმავე საწყისი საკვლევი ჯგუფის 334 პაციენტიდან შეირჩა 164 პირი კუპირებული გულყრებით, რომლებიც სქესის და ასაკის მიხედვით შეესაბამებოდნენ საკვლევი ჯგუფს. ამ პაციენტთაგან მოხდა საკონტროლო ჯგუფის ფორმირება.

#### **დემოგრაფიული მონაცემები:**

საკვლევი ჯგუფის მონაწილეთა საშუალო ასაკი იყო 26.15 წ (SD-12.2; მინ. 4 წ; მაქს. 57 წ.). მათი უმეტესობა (56, 67%) იყო ქალი. პაციენტთა საშუალო ასაკი პირველი გულყრის დროს იყო 8.9 წელი (SD 7.8; მინ. 1.2 თვე; მაქს. 33 წ.), გულყრების მიმდინარეობის საშუალო ხანგრძლივობა – 17.19 წელი (SD 10.4 წ. მინ. 2 წ. მაქს. 43.3 წ.). შეფასების მომენტისთვის პაციენტების უმეტესობა (76 პირი, 90%) იღებდა ანტიკონვულსანტებს პოლითერაპიულ რეჟიმში. კვლევაში ჩართვამდე ფრე-ის ჯგუფის პაციენტებიდან ანტიკონვულსანტების მაქსიმუმ შვიდი (საშუალოდ 4) სხვადასხვა სახის კომბინაცია იყო ნაცადი.

საკონტროლო ჯგუფის 164 პაციენტის საშუალო ასაკი იყო 28.46 წელი (SD 12.5; მინ. 6 წ. მაქს. 59 წ.). პაციენტების უმეტესობა (55%) იყო ქალი და დაავადებულთა მხოლოდ 12% (20 პაციენტი) იღებდა ანტიკონვულსანტს პოლითერაპიულ რეჟიმში.

#### **ანტიკონვულსიური მკურნალობა**

ფარმაკორებისტენტული ეპილექსიის მქონე პაციენტებიდან, შეფასების დროისთვის, 76 (90%) იღებდა პოლითერაპიულ მკურნალობას. მონოთერაპიული რეჟიმები ძირითადად დაავადების ადრეულ ეტაპებზე ჰქონდათ გამოიყენებული.

ამ პაციენტებში დაავადების მიმდინარეობის განმავლობაში სულ 336-ჯერ იყო ნაცადი 57 სხვადასხვა სახის მედიკამენტური რეჟიმი (მონო, ბი-, ტრი- და მეტი). თითოეულ პაციენტზე, საშუალოდ 4 სახის ანტიკონვულსიური მკურნალობის კომბინაცია მოდიოდა.

მკურნალობის მონოთერაპიული რეჟიმებიდან ყველაზე დიდი წილი ტრადიციულ ანტიკონვულსანტებს – კარბამაზეპინს (47%), ვალპროატს (21%) და ფენობარბიტალს (13%) ეკავათ. მონოთერაპიულ რეჟიმში თანაბრი სიხშირით გამოიყენებოდა ლამიქტალი და ლევეტირაცეტამი (8-9%).

პოლითერაპიული რეჟიმის ერთ-ერთ სამკურნალო ანტიკონვულსანტად ყველაზე ხშირად გამოიყენებოდა კარბამაზეპინი (66%-ში) და დეპაკინი (43%). ახალი თაობის ანტიკონვულსანტებიდან დამატებითი თერაპიის სახით ყველაზე ხშირი იყო

ლევეტირაცეტამის (28%), ლამიქტალის (24%), ფენობარბიტალის (15%), კლონაზეპამისა (15%) და ტოპირამატის (15%) გამოყენების შემთხვევები.

პოლითერაპიული რეჟიმებიდან ყველაზე ხშირი იყო კარბამაზეპინისა და ვალპროატის კომბინაცია (18%); ასევე ხშირი იყო კარბამაზეპინისა და ლევეტირაცეტამის ერთდროულად გამოყენების შემთხვევები (16%). შედარებით იშვიათი იყო კარბამაზეპინითა და ფენობარბიტალით (7%), კარბამაზეპინითა და ლამიქტალით პოლითერაპიის (7%) შემთხვევები.

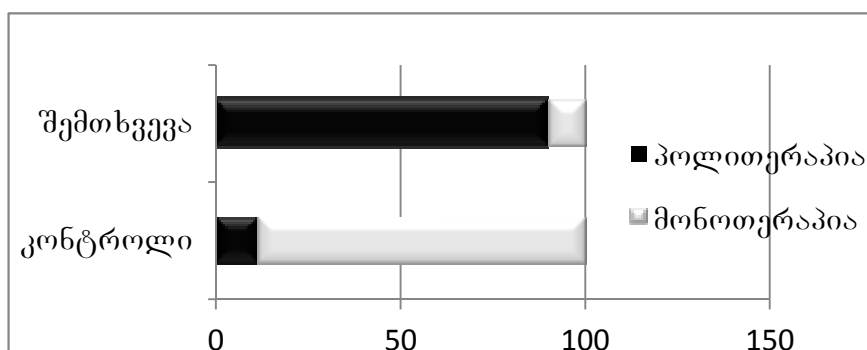
არარეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტებიდან, შეფასების დროისთვის მხოლოდ 20 პირი (12%) იღებდა პოლითერაპიულ მკურნალობას.

სულ 310-ჯერ იყო ნაცადი 7 ანტიკონვულსანტის 16 სხვადასხვა სახის რეჟიმი, უმეტესად მონოთერაპიულად (82%). მკურნალობის მონოთერაპიული რეჟიმებიდან ყველაზე დიდი წილი პაციენტთა ამ ჯგუფშიც ტრადიციულ ანტიკონვულსანტებს – კარბამაზეპინს (51%), ვალპროატს (22%), ფენობარბიტალს (8%) და ახალი თაობის ანტიკონვულსანტს – ლევეტირაცეტამი (11%) ეკავათ. მონოთერაპიულ რეჟიმში თანაბარი სიხშირით გამოიყენებოდა ლამიქტალი (1%) და ტოპირამატი (1%).

პოლითერაპიული რეჟიმის ერთ-ერთ სამკურნალო ანტიკონვულსანტად ყველაზე ხშირად გამოიყენებოდა კარბამაზეპინი (70%-ში), ლევეტირაცეტამი (48%), დეპაკინი (30%) და ფენობარბიტალი (26%).

პოლითერაპიული რეჟიმებიდან ყველაზე ხშირი იყო კარბამაზეპინისა და ლევეტირაცეტამის (35%), ასევე კარბამაზეპინისა და ვალპროატის (22%) კომბინაცია (იხ. დიაგრამა № 1, 2).

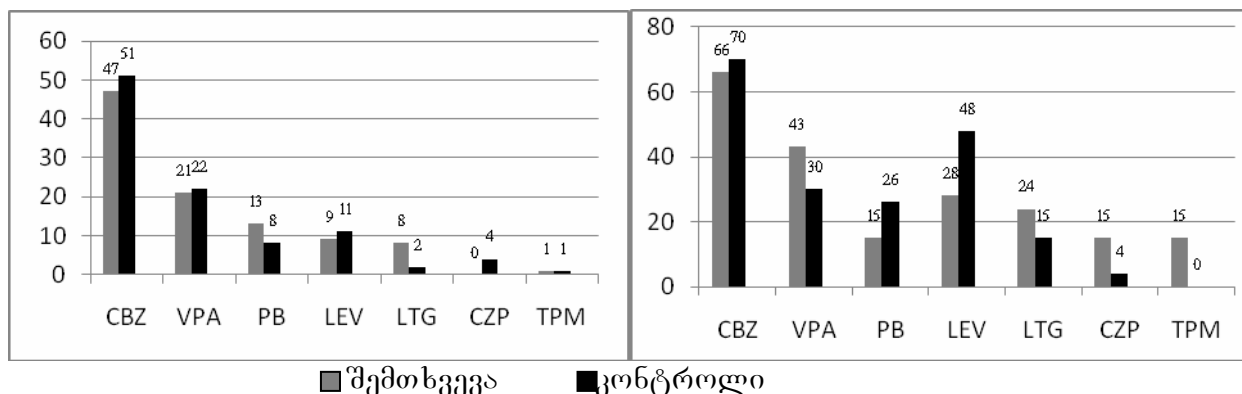
**დიაგრამა №1.** პოლითერაპიული რეჟიმის გამოყენების სიხშირე ჯგუფებში



**დიაგრამა №2.** მონო და პოლითერაპიული რეჟიმებში ანტიკონვულსანტების გამოყენების წილი

მონოთერაპიული რეჟიმები

პოლითერაპიული რეჟიმები



აღნიშვნები: CBZ კარბამაზეპინი, VPA ვალპროატი, LEV ლევეტირაცეტამი, PB ფენობარბიტალი, LTG ლამოტრიჯინი, CZP კლონაზეპამი, TPM ტოპირამატი

**ეპილეფსიის რისკ-ფაქტორები**

ფარმაკორეზისტენტულ პაციენტებს შორის პერინატალური პათოლოგია ჰქონდა 19 პაციენტს (23%). ეპილეფსიის ოჯახური ანამნეზი პირველი და მეორე რიგის ნათესავებში დადებითი იყო 5 (6%) შემთხვევაში (დედა, ბიძა და ბებია – თითო, ძმა – ორ შემთხვევაში). სამ პაციენტთან (4%) ტრავმა განიხილებოდა როგორც ეპილეფსიის ეტიოლოგიური ფაქტორი.

საკონტროლო ჯგუფში 17 პაციენტს (10%) ჰქონდა ეპილეფსიის დადებითი ოჯახური ანამნეზი, 22 შემთხვევაში (13%) ვლინდებოდა პერინატალური პათოლოგია, ხოლო 12 შემთხვევაში (7%) თავის ტვინის ტრავმა.

ფებრილური გულყრების ანამნეზი საკვლევი ჯგუფიდან 18 (21%), ხოლო საკონტროლოდან 20 (12%) პაციენტს აღენიშნებოდა.

დემოგრაფიული მონაცემებისა და ეპილეფსიის რისკ-ფაქტორების შესახებ დეტალური ინფორმაცია იხ. ცხრილში № 7.

**ცხრილი № 7.** დემოგრაფიული მონაცემები და ეპილეფსიის რისკ-ფაქტორები

დემოგრაფიული მახასიათებლები	საკვლევი ჯგუფი n=84	საკონტროლო ჯგუფი n=164	p (Chi-squared test)
ასაკი: საშუალო (SD) [მინ, მაქს]	26.15 (12.2) [4, 57]	28.46 (12.5) [6, 59]	-
სქესი: კაცი/ქალი (%)	33/67	45/55	-
რისკ-ფაქტორები			

ფებრილური გულყრები ანამნეზში n (%)	18 (21)	20 (12)	0.052
პერინატალური პათოლოგია n (%)	19 (23)	22 (13)	0.043
თავის ტვინის ტრავმა n (%)	3 (4)	12 (7)	-
ეპილეფსიის ოჯახური ანამნეზი n (%)	5 (6)	17 (10)	-

### გულყრის ტიპები

ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტების უმეტესობას (80 პირი, 95%) ჰქონდა ფოკალური გულყრები მეორადი გენერალიზაციით/გენერალიზაციის გარეშე. კონველსიური გულყრები უფრო ხშირად იყო ასოცირებული ფარმაკორეზისტენტულ ვიდრე არარეზისტენტულ ეპილეფსიასთან. ერთზე მეტი ტიპის გულყრა უფრო ხშირად ვლინდებოდა ფარმაკორეზისტენტულ შემთხვევაში, ვიდრე არარეზისტენტულებში (81% და 63% შესაბამისად)( $p=0.002$ )(იხ. ცხრილი №8).

### ცხრილი № 8. გულყრის ტიპები

გულყრის ტიპი	შემთხვევა n (%)	კონტრ-ლი n (%)	<i>p</i> (Chi-squared test)	OR* (95% CI)
<b>კონველსიური გულყრები</b>	<b>69 (82)</b>	<b>107 (65)</b>	0.014	2.33 (1.18;4.62)
მხოლოდ კონველსიური გულყრა	2 (2)	8 (5)		
კონველსიური და არაკონველსიური (ფოკალური/გენერალიზებული)	67 (80)	99 (60)		
<b>მხოლოდ არაკონველსიური გულყრები</b>	<b>14 (17)</b>	<b>51 (31)</b>		
გენერალიზებული აბსანსი და/ან მიოკლონია	1	4		
ფოკალური	13 (15)	47 (29)		
<b>არაკლასიფიცირებული</b>	<b>1</b>	<b>6 (4)</b>		
<b>ერთი ტიპის გულყრა</b>	<b>16 (19)</b>	<b>59 (36)</b>	0.002	2.70 (1.42;5.15)
<b>ერთზე მეტი ტიპის გულყრა</b>	<b>68 (81)</b>	<b>104 (63)</b>		

\*OR - (Odds Ratio) შანსის შეფარდება

### გულყრების სემიოლოგია

გულყრის სემიოლოგიაზე დაყრდნობით საკვლევი ჯგუფიდან 23 პაციენტს (27%) აღენიშნებოდა შუბლის წილის, 26-ს (31%) საფეთქლის, 5-ს (6%) თხემის და 10-ს (12%) სხვა წილის გულყრები, 19 (23%) შემთხვევაში გულყრის ფენომენოლოგიის მიხედვით ლოკალიზაცია ვერ დგინდებოდა, ერთ პაციენტს ჰქონდა აბსანსები. საკონტროლო ჯგუფში შუბლის და საფეთქლის გულყრები ვლინდებოდა 35 (22%) და 63 (39%) შემთხვევაში (იხ. ცხრილი № 9).

**ცხრილი №9.** ეპილევსიური ფოკუსის ლოკალიზაცია გულყრების სემიოლოგიის მიხედვით

ლოკალიზაცია სემიოლოგიის მიხედვით	შემთხვევა n (%)	კონტროლი n (%)
შუბლი	23 (27)	35 (22)
საფეთქელი	26 (31)	63 (39)
თხემი	5 (6)	6 (4)
კეფა	1	6 (4)
გაურკვეველი	19 (23)	36 (22)
ჰიპოთალამური	2	-
შუბლ-საფეთქელი	6 (7)	-
შუბლ-თხემი	1	-
თხემ-კეფა	-	2
გენერალიზებული	1	11 (7)

**ეპილევსიის ეტიოლოგია**

რეზისტენტული გულყრების მქონე პირთაგან 58-ში (69%), ხოლო საკონტროლო ჯგუფიდან 101-ში (62%) ეპილევსიის ეტიოლოგიად მიჩნეულ იქნა სტრუქტურული პათოლოგია. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება შემთხვევა-კონტროლის ჯგუფებს შორის ეპილევსიის ეტიოლოგიის მიხედვით არ გამოვლინდა. ეტიოლოგიის შესახებ დეტალური მონაცემებისთვის იხ. ცხრილი № 10.

**ცხრილი № 10.** ეპილევსიის ეტიოლოგია

ეტიოლოგია	შემთხვევა (%)	კონტროლი n (%)	p ( Chi-squared test)
სტრუქტურული/მეტაბოლური	58 (70)	101 (62)	-
უცნობი	25 (30)	51 (31)	-
გენეტიკური	1	12 (7)	-

**გულყრების სიხშირე**

დაავადების მანიფესტაციიდან პირველ 1-2 წელიწადში რეზისტენტული ეპილევსიის მქონე კვლევის პირთა უმეტესობას (62%), აღენიშნებოდა ხშირი შეტევები, მაშინ როცა საკონტროლო ჯგუფიდან ხშირი შეტევები ჰქონდა 19%-ს. დაავადების დასაწყისში გულყრების სიხშირის შესახებ მონაცემები იხ. ცხრილში №11.

**ცხრილი №11.** გულყრების სისშირე დაავადების მანიფესტაციიდან პირველი ორი წლის მანძილზე

გულყრების სისშირე	შემთხვევა n (%)	კონტროლი n (%)	p ( Chi-squared test)	OR (95% CI)
1-3/წელიწადში ან ნაკლები	5 (6)	79 (48)		
1-3/თვეში	27 (32)	15 (9)		
1-3/კვირაში	29 (35)	54 (33)		
ყოველდღე	23 (27)	16 (10)	<0.001	
ხშირი (≥1-3/კვირაში)	53 (63)	31 (19)	<0.001	6.82 (3.58;13.06)
შედარებით იშვიათი(≤1-3/თვეში)	31 (37)	133 (81)		

**სტანდარტული ეგ კვლევის შედეგები**

რეზისტენტული გულყრების მქონე პირთაგან პირველადი სტანდარტული ეგ კვლევით პათოლოგია არ ვლინდებოდა მხოლოდ 2 შემთხვევაში; ცდის პირთა 94%-ს (n=79) ეპილეფსიური აქტივობა აღენიშნებოდა ფოკალური პიკების, პოლიპიკების, მახვილი ტალღების, პიკ-ტალღებისა ან მახვილ-ნელტალღოვანი განტვირთვების სახით. საკონტროლო ჯგუფის 164 პაციენტიდან ზემოაღნიშნული ეპილეფსიური ეგ-ცვლილებები გამოვლინდა 76%-ში (n=125). მონაცემები ეგ პათოლოგიური ცვლილებების შესახებ იხ. ცხრილში №12.

**ცხრილი №12.** ეგ კვლევის შედეგები

ეგ კვლევის შედეგი	შემთხვევა n (%)	კონტროლი n (%)	p-value	OR (95% CI)
ნორმა	2 (2)	6 (4)		
პათოლოგია	82 (98)	158 (96)		
ნელი ტალღები (θ/Δ)	3 (4)	31 (19)		
მახვილი ტალღები	35 (42)	91 (55)		
პიკები	6 (7)	6 (4)		
პიკ-ტალღები (SW)	13 (15)	14 (9)		
SW < 3პც	1	-		
SW 3-4 პც	-	2 (1)		
SW 4-6 პც	1	-		
პოლიპიკები	2 (2)	-		
მახვილი-ნელი ტალღა	21 (25)	13 (8)		
ეპილეფსიური აქტივობა	79 (94%)	125 (76%)	0.001	4.7 (1.7; 12.6)



### მრგ კვლევის შედეგები

მრგ კვლევა ჩატარდა ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე 84 პაციენტში (13 შემთხვევაში 3T, დანარჩენ შემთხვევებში კი 1,5T აპარატის მეშვეობით). ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტთა საკვლევ ჯგუფში მრგ კვლევით პათოლოგია არ გამოვლინდა 26 შემთხვევაში (31%) (მრგ ნეგატიური შემთხვევები); 29 პაციენტს (34%) გამოუვლინდა თავის ტვინის ერთ-ერთ წილში ლოკალიზებული პათოლოგია, 25-ს (30%) აღმოაჩნდა თავის ტვინის მრავალწილოვანი და 4-ს (5%) – შუახაზის პათოლოგია.

შემთხვევების 67%-ში (n=56) თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანება ვლინდებოდა სუპრატენტორიულად; 14%-ში (12 შემთხვევა) დაზიანების კერა ლოკალიზებული იყო საფეთქლის, ხოლო 26%-ში (22 პაციენტი) შუბლის წილის მიდამოში. 2 შემთხვევაში ნანახი იყო დიდი ჰემისფერული დაზიანება, რომელიც ვრცელდებოდა რამდენიმე წილზე.

საკონტროლო ჯგუფიდან მრგ ნეგატიური სურათი გამოვლინდა 63 პაციენტში (38%), სხვა შემთხვევებში ნეიროვიზუალიზაციით გამოისახა თავის ტვინის სხვადასხვა ტიპის პათოლოგია. უმეტეს მათგანში დაზიანების კერა შემოიფარგლებოდა ერთი წილით (n=68, 41%). 39 პაციენტს (24%) დაზიანება ლოკალიზებული ჰქონდა საფეთქლის (13%, 21 პაციენტი) ან შუბლის წილში (11%, 18 პაციენტი), თხემის და კეფის წილებში დაზიანების კერა ლოკალიზებული იყო 7 და 3 შემთხვევაში შესაბამისად (იხ. ცხრილი №13).

### ცხრილი №13. მრგ კერის ლოკალიზაცია საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფში

მრგ-სტრუქტურული დაზიანების კერა	საკვლევი n (%)	საკონტროლო n (%)	p ( Chi-squared test)	OR (95% CI)
<b>ნორმა</b>	<b>26 (31)</b>	<b>63 (38)</b>		
<b>პათოლოგია</b>	<b>58 (69)</b>	<b>101 (62)</b>		
წილოვანი	29 (34)	68 (41)		
მრავალწილოვანი	25 (30)	26 (16)	0.023	2.19 (1.04; 4.59)
შუა ხაზის	4 (5)	1		
ინფრატენტორიული	-	6 (4)		
<b>ნორმა</b>	<b>26 (31)</b>	<b>63 (38)</b>		
<b>პათოლოგია</b>	<b>58 (69)</b>	<b>101 (62)</b>		
სუპრატენტორიული	56 (67)	93 (57)		
ინფრატენტორიული	-	6 (4)		
სუპრა/ინფრატენტორიული	2	2		
<b>ნორმა</b>	<b>26 (31)</b>	<b>63 (38)</b>		

<b>პათოლოგია</b>	<b>58 (69)</b>	<b>101 (62)</b>		
ქერქული	29 (34)	43 (26)		
ქერქვეშა	5 (6)	12 (7)		
ქერქული/ქერქვეშა	14 (17)	4 (2)		
თეთრი ნივთიერება	8 (10)	35 (21)		
ბაზალური კვანძები	-	1		
ჰიპოთალამური	2	-		
ინფრატენტორიული	-	6 (4)		
<b>ლოკალიზაცია</b>				
შუბლი	22 (26)	18 (11)		
საფეთქელი	12 (14)	21 (13)		

### მრგ პათოლოგიური პროცესის ტიპი

ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტებში ბევრად უფრო ხშირი იყო ჰიპოკამპის სკლეროზისა (ჰს), ქერქული განვითარების მალფორმაციების (ქგმ) და ფოკალური ქერქული დისპლაზიების (ფქდ) შემთხვევები. საკონტროლო ჯგუფში კი უფრო ხშირად ვლინდებოდა თავის ტვინის სიმსივნეები და ინსულტის შემდგომი ენცეფალომალაციის შემთხვევები. ჰს-ის, ქგმ-ისა და ფქდ-ის არსებობა ფრე-ის მქონე პირებში 4-6-ჯერ მაღალია ვიდრე არარეზისტენტულ შემთხვევებში. მრგ კვლევით გამოვლენილი პათოლოგიების შესახებ მონაცემები იხ. ცხრილში №14.

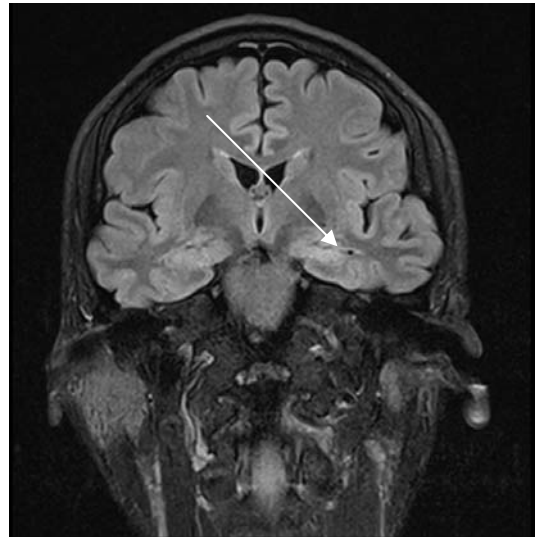
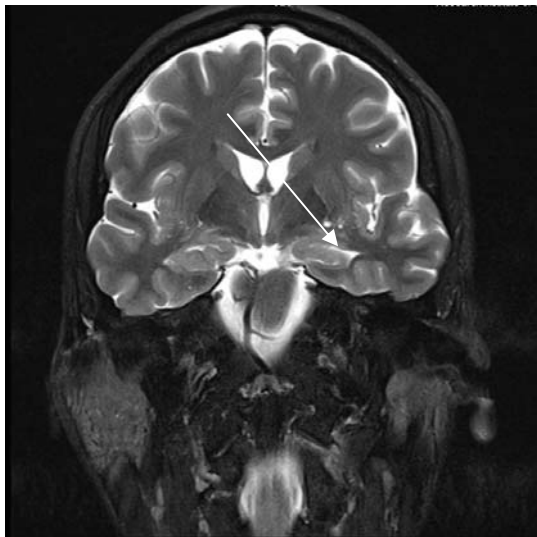
### ცხრილი №14. მრგ მიღებული პათოლოგიის სახეები

მრგ პათოლოგია	შემთხვევა n (%)	კონტროლი n (%)	p ( Chi-squared test)	OR (95% CI)
<b>ნორმა</b>	<b>26 (31 %)</b>	<b>64 (38)</b>		
<b>პათოლოგია</b>	<b>58 (69 %)</b>	<b>101 (62)</b>	-	
ჰს	15 (18) ლაკუნური დაზიანებით-1; ენცეფალომალაციით - 1; ბილატერალური-1	8 (5)	0.002	4.01 (1.46; 11.3)
ქერქული ატროფია	7 (8) ლეიკოენცეფალოპათიით-1	19 (12)		
ქგმ	7 (8) ფქდ - 6 ჰეტეროტოპია - 1	3 ფქდ - 2 ჰეტეროტოპია - 1	0.057*	
ლეიკოენცეფალოპათია	5 (6)	8 (5)		
გლიოზი	5 (6) არაქნოიდული კისტით -1	10 (6)		
გლიონევრალური სიმსივნე	4 (5)	1		
ტვინის სხვა სიმსივნეები	-	11 (7)		
კორდიანი სხეულის დისგენეზია	2	-		

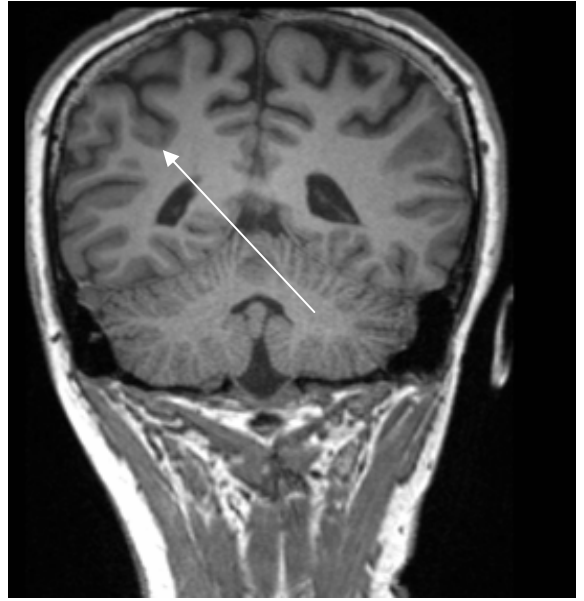
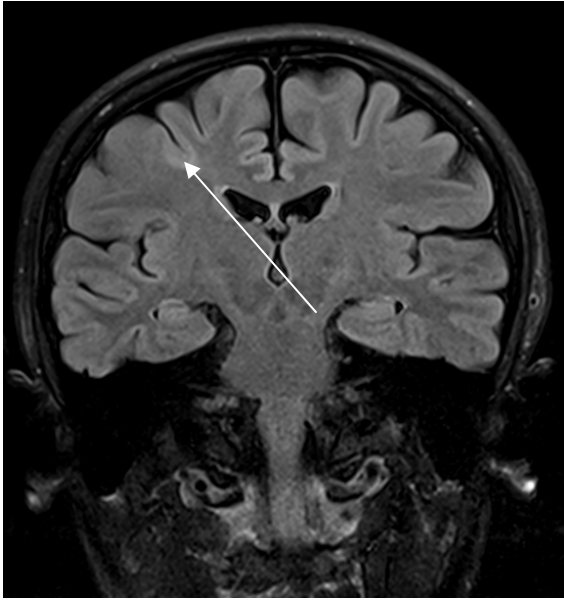
ჰიპოთალამური ჰამარტომა	2	-		
პოლიმიკროგირია	2	1		
	ბილატერალური შიზენცეფალია - 1			
ლაკუნური დაზიანება	2	3		
ტს	2	1		
ულეგირია	1			
პოსტოპერაციული კისტა	1			
მრავლობითი კისტური დაზიანება	1			
ოპერაცია/ანთება/ინსულტის შემდგომი ენცეფალომალაცია	1	21 (13)		
ცერებრული ჰემიატროფია	1			
არაქნოიდული კისტა	-	7 (4)		
კავერნოზული ანგიომა		5 (3)		
შიზენცეფალია		2		
Dandy-Walker-ის ანომალია		1		

- ტს – ტუმბორი სკანირება
- \* ფიშერის ზუსტი ტესტი (Fisher's exact test)

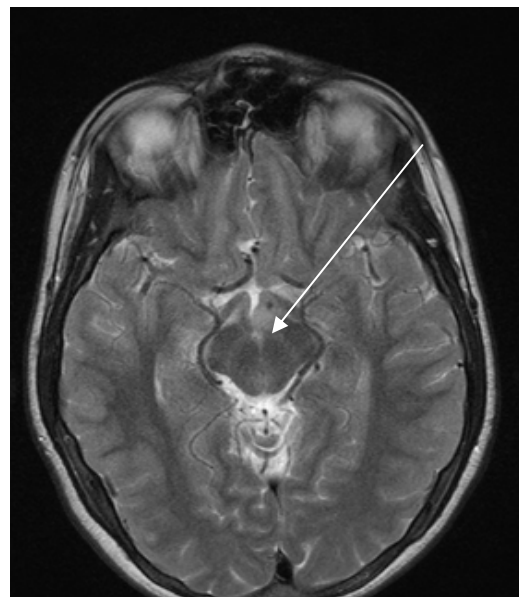
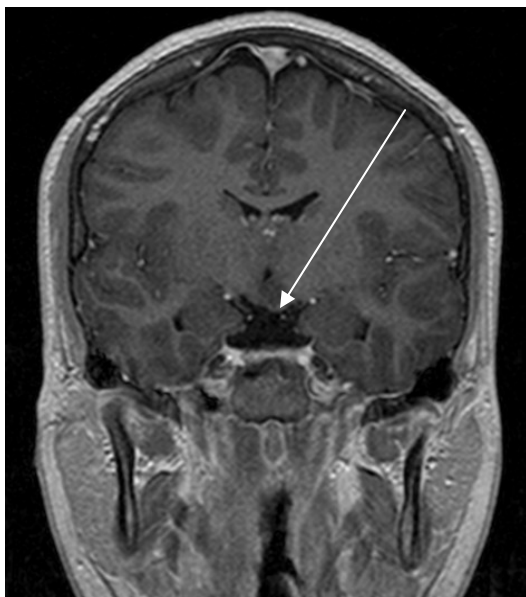
კვლევის პროცესში გამოვლენილი თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანების ზოგიერთი შემთხვევა იხ. სურათებზე №1, 2, 3.



**სურათი 1.** მეზიალური ტემპორალური სკანირება (მარცხენამხრივი). პაციენტი-პ.კ., 47 წლის, მამრობითი სქესის. დაავადების მანიფესტაციის ასაკი -1 წელი, დაავადების ხანგრძლივობა-46 წელი. შეტევები: შენახული ცნობიერებით ეპიგასტრული აურა/დათრგუნული ცნობიერებით და ავტომატიზმებით - სიხშირე – კვირაში 2-3 შეტევა. გენერალიზებული კრუნჩხვითი გულყრები – სულ 5-6 ეპიზოდი.



**სურათი 2.** ფოკალური ქერქული დისპლაზია (მარჯვენა შუბლის წილი). პაციენტი-ა.კ., 20 წლის, მდებრობითი სქესის. დაავადების მანიფესტაციის ასაკი -12 წელი, დაავადების ხანგრძლივობა-8 წელი. შეტევები მხოლოდ ცნობიერების დათრგუნვით და გენერალიზებული კრუნჩხვითი გულყრები. შეტევების სისშირე - კვირაში 1-3-ჯერ.



**სურათი 3.** პიპოთალამური პამარტომა. პაციენტი-გ.დ, 19 წლის, მამრობითი სქესის; დაავადების მანიფესტაციის ასაკი - 8 თვე, დაავადების ხანგრძლივობა - 18 წელი. გულყრები: დათრგუნული ცნობიერების ფონზე ღიმილის გრიმასა. შეტევათა სისშირე - ყოველდღიური.

### ნეიროფსიქოლოგიური დიაგნოსტიკა

ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტთა ჯგუფიდან ნეიროფსიქოლოგიური შეფასების ჩატარება მოხერხდა მხოლოდ 72 ცდის პირთან, რომელთაგან 29%-ში (n=21) გამოვლინდა მსუბუქი კოგნიტური დისფუნქცია, 40%-ში (n=29) კოგნიტური ფუნქციების ზომიერი ცვლილებები.

შემთხვევათა 31%-ში (n=22) სახეზე იყო აშკარა ან მძიმე კოგნიტური დეფიციტი, რომელთა ნახევარი (11 პაციენტი) 15 წელზე მცირე ასაკის ბავშვებს წარმოადგენდნენ. ასეთი ბავშვების 71%-ში ნანახი იყო დიფუზური კოგნიტური დისფუნქცია და ბილატერალურად შუბლ-საფეთქლის დარღვევები.

### I. ფარმაკორეზისტენტობის რისკ-ფაქტორები

მულტივარიაციული ლოგისტიკური რეგრესიის მოდელის მიხედვით გაანალიზდა ის ცვლადები, რომლებიც სტატისტიკურად სარწმუნოდ ასოცირდებოდა ფარმაკორეზისტენტობასთან. აღნიშნულის საფუძველზე, საქართველოს პოპულაციაში, ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების ჩამოყალიბების დამოუკიდებელ პრედიქტორებად დიფერენცირდა შემდეგი ფაქტორები: ხშირი გულყრები დაავადების მანიფესტაციის პირველი ორი წლის მანძილზე (B\*=2.599; p<0.001), ერთზე მეტი ტიპის გულყრა (B=1.366; p<0.014), პოლითერაპია (B=4.766; p<0.001) და სტანდარტულ ეეგ-ზე ეპილეფსიური აქტივობა (B=1.836; p<0.017). შესაძლებლობათა აღბათობის ანალიზის მიხედვით გამოვლინდა, რომ ოთხივე ფაქტორის არსებობის შემთხვევაში ფარმაკორეზისტენტობის განვითარების აღბათობა არის 0.98 (იხ. ცხრილი № 15).

\*(B - რეგრესიის არასტანდარტიზებული ბეტა კოეფიციენტი)

### ცხრილი №15. ფრე-ის განვითარების აღბათობა

რისკ-ფაქტორების თანაარსებობის შესაძლებლობები	ფრე-ის განვითარების აღბათობა
ოთხივე ფაქტორი	0.979
ხშირი გულყრები, პოლითერაპია, ეპილეფსიური ეეგ	0.922
ხშირი გულყრები, პოლითერაპია, გულყრების პოლიმორფიზმი	0.880
პოლითერაპია, გულყრების პოლიმორფიზმი, ეპილეფსიური ეეგ	0.774
ხშირი გულყრები, პოლითერაპია,	0.652

### II. მონაცემთა შეჯამება და ეპილეფსიის კონსილიუმი

კლინიკური ისტორია, გულყრის ფენომენოლოგია  
 სტანდარტული ეეგ-კვლევის შედეგი  
 მრგ-მონაცემი  
 ნეიროფსიქოლოგიური კვლევის შედეგი



წინასწარი განხილვა

- ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის კანდიდატების გამოსავლენად მონაცემთა წინასწარი განხილვის პროცესში, ეპილეფტოგენური ფოკუსის მიხედვით, გაანალიზდა სხვადასხვა მოდალობების ურთიერთთანხვედრა და შედეგები შეფასდა კვლევის მეთოდოლოგიაში აღწერილი ქულობრივი მაჩვენებლებით.
- გულყრების სემიოლოგიის, ნეიროფსიქოლოგიური კვლევის შედეგების, თავის ტვინის მრგ და ევგ კვლევის მონაცემების მიხედვით 15 პაციენტის შემთხვევაში (18%) გამოვლინდა ყველა მოდალობის სრული თანხვედრა გულყრის სავარაუდო საწყისის მიხედვით. სრულად თანხვედრილი მოდალობების შემთხვევათა უმეტესობა – 73% (11 შემთხვევა) მეზიალური სკლეროზის შემთხვევა იყო, 3 პაციენტს (20%) ფოკალური კორტიკული დისპლაზია ჰქონდა, ხოლო 1 პაციენტს (7%) –ჰიპოთალამური ჰამარტომა (დაწვრილებითი მონაცემები იხ. ცხრილში № 16)

ცხრილი № 16 შემთხვევები ყველა კვლევის მონაცემის თანხედრით

შემთხვევა №	სქესი	ასაკი/გულის დაწკები ასაკი	მკურნალობის ხანგრძლივობა (წლები)/ნაცადი რეჟიმი (n)	გულყრის სემიოლოგია	მრგ ცვლილებები	სტანდარტული ეგ მონაცემები	ნეიროფსიქოლოგიური მონაცემები
1	ქ	39/12	27/3	ეპიგასტრული აურა, ცნობიერების დაკარგვა და ორალური ავტომატიზმები	მარცხენამხრივი მტს	მასვილი-ნელი ტალღები <b>მარცხენა</b> საფეთქელში	შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციის ზომიერი უკმარისობა
2	კ	44/1	31/5	ეპიგასტრული აურა, ცნობიერების დაკარგვა, მტკპ	მარცხენამხრივი მტს	მასვილი-ნელი ტალღები <b>მარცხენა</b> საფეთქელში	ვიზუალური მესიერების მსუბუქი დეფიციტი, ყურადღების და შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციის დისფუნქცია
3	კ	8/1 თვე	6/4	გელასტური გულყრები	ჰიპოთალამური ჰამარტომა	<b>ბილატერალური</b> ხანგამოშვებითი შენელება საფეთქელში. ეგ ეპილეფტიფორმული ცვლილებების გარეშე	ზომიერი დიფუზური კოგნიტური დისფუნქცია
4	ქ	17/12	5/3	რფ და მტკპ	მარჯვნივ შუბლის შუა ხეულში ფოკალური კორტიკული დისპლაზია	მასვილი ტალღები <b>მარჯვენა</b> შუბლში	ზომიერი დისფუნქცია შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციის და ყურადღების
5	ქ	37/7	17/5	ეპიგასტრული აურა, რფგ, მტკპ	მარჯვენამხრივი მტს	მასვილი-ნელი ტალღები <b>მარჯვენა</b> წინა საფეთქელის არეში	ვიზუალური მესიერების, შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციის და ყურადღების ზომიერი დისფუნქცია
6	ქ	40/22	17/3	ეპიგასტრული აურა, რფგ ავტომატიზმებით, მტკპ	მარჯვენამხრივი მტს	მასვილი ტალღები <b>მარჯვენა</b> წინა საფეთქელის არეში	მსუბუქი კოგნიტური დისფუნქცია
7	ქ	42/7	უცნობია/2	რფგ ავტომატიზმებით, მტკპ	მარჯვენამხრივი მტს	მასვილი-ნელი ტალღები <b>მარჯვენა</b> წინა საფეთქელის და შუა ფრონტალურ არეში	ვიზუალური მესიერების და შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციის ზომიერი დეფიციტი

8	ქ	33/5	უცნობია/4	რფგ და მგტკპ	მარცხნივ შუბლისზედა ხევეულში ფოკალური კორტიკალური დისპლაზია	პიკტალები <b>მარცხენა</b> ფრონტო-პოლარულ რეგიონში	ზომიერი დისფუნქცია შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციის და ყურადღების
9	ქ	32/2	30/4	ეპიგასტრული აურა, რფგ, მგტკპ	მარცხენამხრივი მტს	მახვილი ტალღები <b>მარცხენა</b> წინა საფეთქლეში	ვიზუალური და ვერბალური მესსიერების აშკარა დეფიციტი შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციის და ყურადღების დარღვევა
10	ქ	47/33	14/4	რფგ ავტომატიზმებით, მგტკპ	მარჯვენამხრივი მტს	მახვილი ტალღები <b>მარჯვენა</b> წინა საფეთქლის არეში	ვიზუალური და ვერბალური მესსიერების ზომიერი დარღვევა. შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციის და ყურადღების დეფიციტი
11	კ	30/13	უცნობია/3	ეპიგასტრული აურა, რფგ ავტომატიზმებით, მგტკპ	მარჯვენამხრივი მტს	მახვილი ტალღები <b>მარჯვენა</b> წინა საფეთქლის არეში	ვიზუალური მესსიერების ზომიერი დარღვევა, შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციის და ყურადღების დეფიციტი
12	ქ	18/11	7/5	რფგ და მგტკპ	მარჯვენამხრივი მტს	<b>მარჯვენა საფეთქლის</b> პიკტალღოვანი განტვირთვები შუბლში გავრცელებით	მესსიერების, ენობრივი, შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციის და ყურადღების აშკარა დისფუნქცია
13	კ	47/10	30/3	ეპიგასტრული აურა, რფგ ფსიქიკური სიმპტომებით, მგტკპ	მარჯვენამხრივი მტს	პიკტალღოვანი განტვირთვები <b>მარჯვენა წინა საფეთქლეში</b>	არ შესრულებულა
14	ქ	18/8 ოვე	17/4	რფგ ავტომატიზმებით	მარცხენამხრივი მტს	მახვილი და ნელი ტალღები <b>მარცხენა</b> წინა საფეთქელში	ვიზუალური მესსიერების მსუბუქი დეფიციტი
15	კ	30/18	12/6	მფგ, რფგ და მგტკპ- ეპილეფსიური სტატუსი	მარჯვნივ შუბლის შუ ხევეულში ფოკალური კორტიკული დისპლაზია	მახვილი და ნელი ტალღები <b>მარჯვენა შუბლში</b>	ვიზუალური და ვერბალური მესსიერების, შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციის ზომიერი დარღვევა

**შემოკლებები:** მფგ- მარტივი ფოკალური გულყრები, რფგ – რთული ფოკალური გულყრები, მგტკპ- მეორადად გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები, მტს – მეზიალური ტემპორალური სკლეროზი, კ - კაცი, ქ – ქალი.



### III. ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის პოტენციური კანდიდატების განსაზღვრა

ზემოაღწერილი 15 შემთხვევიდან, სადაც ვლინდებოდა თანხვედრილი მოდალობები, 11 პაციენტს აღენიშნებოდა ჰიპოკამპის სკლეროზი, მათგან 7-ს მარჯვენამხრივი ლოკალიზაციით.

საერთაშორისო გამოცდილების მიხედვით, მარჯვენამხრივი ჰიპოკამპური სკლეროზის მქონე პაციენტები განიხილებიან როგორც პოტენციურად წარმატებული ქირურგიული მკურნალობის კარგი კანდიდატები, რომლებიც, ხანგრძლივი ვიდუო-ეგ მონიტორინგის, სრულყოფილი ნეიროფსიქოლოგიური დიაგნოსტიკისა და ფსიქიატრის კონსულტაციის გარდა, სხვა დამატებით ინსტრუმენტულ გამოკვლევებს, ძირითადად, არ საჭიროებენ.

მარცხენამხრივი ჰიპოკამპის სკლეროზის მქონე 4 პაციენტში საჭიროდ ჩაითვალა დამატებითი მსჯელობა ოპერაციის სარგებელისა და რისკების (მეხსიერების თვალსაზრისით) შეფასებისთვის.

შუბლის წილის ფოკალური ქერქული დისპლაზიის მქონე სამი პაციენტი ეპილეფტოგენური ფოკუსის ფუნქციურად მუდერ უბნებთან ტერიტორიული სიახლოვის დადგენის მიზნით საჭიროებდა დამატებით ინსტრუმენტულ გამოკვლევას მონიშვნის მეთოდით, ხოლო ერთი პაციენტი – ჰიპოთალამური ჰამარტომის დიაგნოზით - საჭიროებდა განსაკუთრებულ ინსტრუმენტულ-ქირურგიულ მეთოდოლოგიასა და ინტენსიურ მეთვალყურეობას რენიმაციულ სტაციონარში.

გულყრის სემიოლოგიის, ეგ-მონაცემების, ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირების შედეგებისა და ნეიროვიზუალიზაციური კვლევის მონაცემების თანხვედრის ხარისხის მიხედვით განისაზღვრა ქირურგიული ჩარევისთვის პოტენციურად “კარგი” კანდიდატები. გულყრების კუპირების მიღწევის საუკეთესო შესაძლებლობა ჰქონდა ყველა მოდალობის სრული თანხვედრის მქონე პაციენტებს, სადაც საერთაშორისო გამოცდილებით დადასტურებული წარმატების მაღალი შანსი 75-95%-ია. ეპილეფსიური გულყრების შეწყვეტისა და ქირურგიული მკურნალობის წარმატების ალბათობა ასევე მაღალი ჰქონდა გულყრის სემიოლოგიისა და მრგ-ზე კარგად განსაზღვრული ერთი ფოკუსის ურთიერთთანხვედრის მქონე 7 პაციენტს (8%-ს), ხოლო ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის წარმატება ამ ეტაპზე ნაკლები ალბათობით განისაზღვრა მრგ-ნეგატიურ შემთხვევებში.

ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე 26 მრგ-ნეგატიური პაციენტიდან (31%) გულყრის სემიოლოგიისა და ეეგ მოდალობების თანხვედრა გამოვლინდა 9 (11%) შემთხვევასი. 17 პაციენტში (20%) ეეგ-ზე გამოვლენილი ეპილეფსიური ფოკუსი არ შეესაბამებოდა მრგ-ზე გამოვლენილ სტრუქტურულ დაზიანებას და ყველა მათგანი საჭიროებდა დამატებით განმეორებით ინსტრუმენტულ კვლევებს (იხ. ცხრილი №17).

**ცხრილი №17.** კვლევის მოდალობების თანხვედრა და წარმატებული ქირურგიული მკურნალობის ალბათობა

კვლევის მოდალობები/მოდლობების თანხვედრა	n (%)	თანხვედრის მაჩვენებელი	წარმატებული ქირურგიული მკურნალობის ალბათობა
<b>მრგ - ერთი ფოკუსი</b>	<b>29(34)</b>		
თანხვედრია ყველა სხვა ცვლადი	15(18)	+++	75-95
თანხვედრა გულყრის სემიოლოგია	7(8)	++	71-74
თანხვედრია ეეგ-ფოკუსი და გულყრის სემიოლოგია, განსხვავებულია მრგ-ფოკუსი	2(2)	++	60-70
მოდლობათა თანხვედრა არ არის დამაჯერებელი	5(6)	++	5-59
<b>მრგ - მულტიფოკალური</b>	<b>25 (30)</b>		
თანხვედრია ეეგ-ფოკუსი და გულყრის სემიოლოგია	3(4)	++	5-59
თანხვედრა არ არის	22(26)	+	5-59
<b>მრგ - ნეგატიური</b>	<b>26 (31)</b>		
ყველა სხვა მოდალობის თანხვედრა	9 (11)	++	5-59
განსხვავებულია ეეგ-ფოკუსი და გულყრის სემიოლოგია	17 (20)	+	5-59

ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე ორი პაციენტი, რომლებსაც ნეიროვიზუალიზაციით უვლინდებოდათ პერინატალური ვასკულური დაზიანება, ჩაითვალა პალიატიური ქირურგიის კანდიდატად ფუნქციური ჰემისფერექტომიის მეთოდით.

#### IV. ეპილეფსიის პრექირურგიული შეფასების არაინვაზიური პროტოკოლის შემუშავება

კვლევის პროცესში, აღნიშნული ტიპის საერთაშორისო პროტოკოლების მიხედვით ადაპტირდა და შეიქმნა ეპილეფსიის პრე-ქირურგიული შეფასების არაინვაზიური პროტოკოლი, რომლითაც განისაზღვრა იმ აუცილებელი კვლევების ნუსხა და

შინაარსი, რომელიც საჭიროა ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის გადაწყვეტილების მისაღებად.

## 1. კლინიკური შეფასება

- *ეპილეფტოლოგიური დიაგნოსტიკა:*
  - ✓ დაავადების დაწყების ასაკი და მიმდინარეობა
  - ✓ ეპილეფსიის რისკ-ფაქტორები;
  - ✓ შეტევის/შეტევების ფენომენოლოგია, სიხშირე, დინამიკა
  - ✓ სავარაუდო ეპილეფტოგენური ფოკუსი გულყრების სემიოლოგიის მიხედვით;
  - ✓ კომორბიდული მდგომარეობები;
  - ✓ გამოყენებული ანტიკონვულსანტები/რეჟიმები (წამალი, დოზა, მიღების ჯერადობა და გრაფიკი);
  - ✓ მკურნალობის ადეკვატურობის შეფასება და დიფერენციული დიაგნოზი ცრუ ფარმაკორეზისტენტობასთან;
  - ✓ ფარმაკორეზისტენტობის საბოლოო დადგენა/გამორიცხვა;
  - ✓ ოჯახური და სოციალური სტატუსის შეფასება;
  - ✓ დაავადების ზეგავლენის შეფასება ყოველდღიურ საქმიანობაზე.
- *ნევროლოგიური სტატუსის შეფასება;*
- *უმაღლესი ფსიქიკური ფუნქციების შეფასება (მეხსიერება, აღქმა, მეტყველება, ინტელექტი და ა.შ.)*
- *ფსიქიკური სტატუსის შეფასება (დეპრესია, სუიციდური აზრები, მანია, ფსიქოზი და ა.შ.)*

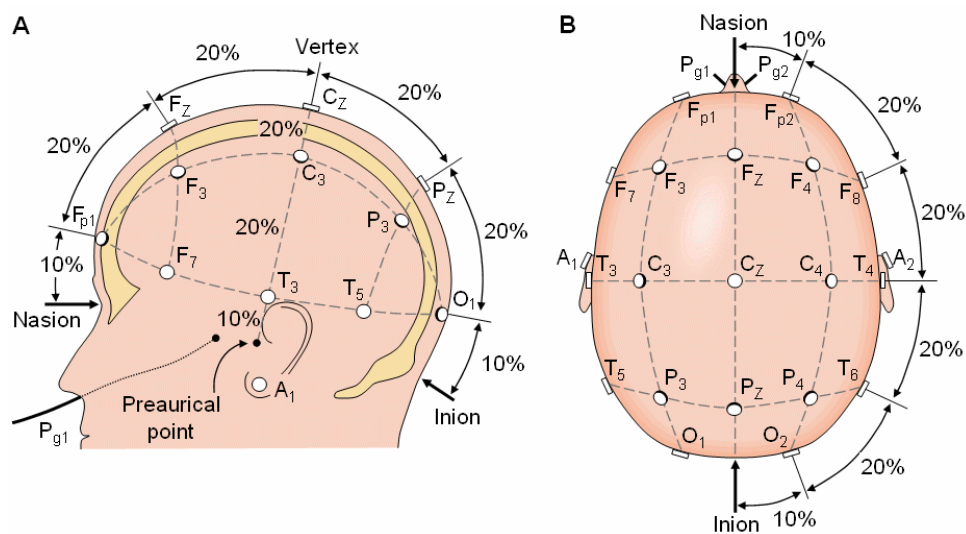
## 2. ვიდეო-ეგგ კვლევისათვის მომზადება

- ა) **ვიდეო-ეგგ მონიტორირების დაგეგმვა და პაციენტის მომზადება:** კრუნჩხვითი და არაკრუნჩხვითი გულყრების სიხშირის დაზუსტება და კვლევის პროცესში ანტიკონვულსიური მკურნალობის დოზების/მიღების რეჟიმის სქემის შერჩევა; დაავადების მიმდინარეობის გართულებისა და ეპილეფსიური სტატუსის განვითარების რისკების შეფასება და სათანადო სამედიცინო დახმარების ტაქტიკის განსაზღვრა. აღნიშნული გართულებებისა და კვლევის დეტალების შესახებ პაციენტის/მეურვის ინფორმირება და მათგან წერილობითი ინფორმირებული თანხმობის მიღება.

ბ) ანტიკონვულსიური მკურნალობის კორექცია (მონიტორინგის განმავლობაში ანტიკონვულსანტის დოზის შემცირება/მოსხნა) უნდა მოხდეს იშვიათი გულყრების არსებობისას და ანამნეზში ეპილეფსიური სტატუსის არარსებობის შემთხვევაში.

გ) სკალპური ეეგ-ელექტროდები თავის ქალაზე უნდა განთავსდეს საერთაშორისო 10-20 სისტემის მიხედვით (American Clinical Neurophysiology Society, 2006) (იხ. სურათი სტანდარტული 10-20 სისტემის დიაგრამებით).

სურათი №4 სტანდარტული 10-20 სისტემის დიაგრამები.



დ) პაციენტს უნდა მიეცეს ინსტრუქცია და, თუ იგრძნობს შეტევის დაწყებას, ხელი დააჭიროს სპეციალურ ღილაკს.

ე) პაციენტს უნდა მიეწოდოს მარტივი წინადადება დასამახსოვრებლად, რომელიც უნდა აღიდგინოს შეტევის მიმდინარეობის/ჩამთავრების პროცესში.

ვ) პაციენტის მეურვეს უნდა მიეცეს ინსტრუქცია როგორ მოიქცეს პაციენტის შეტევის განვითარების შემთხვევაში.

3. ვიდეო – ეეგ ტელემეტრია: კვლევა უნდა მიმდინარეობდეს უწყვეტად, მინიმუმ 72 საათის განმავლობაში. შეტევის განვითარების პროცესში პაციენტზე დაკვირვება უნდა განახორციელოს სამედიცინო პერსონალმა (ექიმი/ექთანი), ეეგ ჩანაწერზე შეტევის დაწყება უნდა მონიშნოს ეეგ-ტექნიკურმა შემსრულებელმა/ექიმმა.

შეტევის დროს აუცილებლად უნდა შეფასდეს და აღინუსხოს:

- ✓ პაციენტის ცნობიერების დონე,

- ✓ ორიენტაცია დროში/გარემოში,
- ✓ ინსტრუქციის შესრულების უნარი,
- ✓ მოძრაობის ძალა და სიფართოე,
- ✓ მესხიერება,

შეტევის დამთავრების შემდეგ უნდა შეფასდეს

- ✓ პოსტიქტური მდგომარეობა და მისი ხანგრძლივობა
- ✓ ექიმის მიერ დეტალურად უნდა აღიწეროს პაციენტის შეტევის წინა, შეტევის და შეტევის შემდგომი ქმედებები.

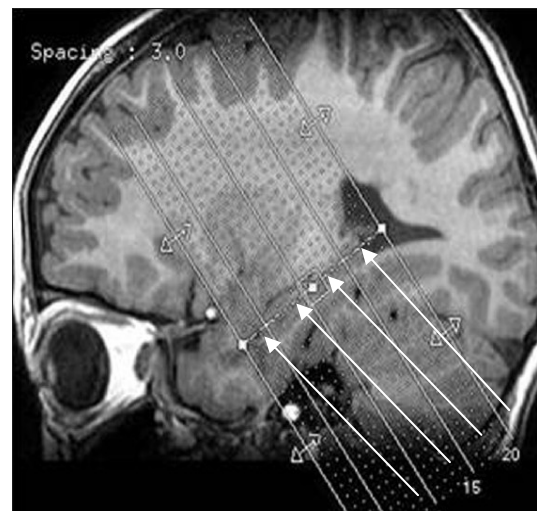
შეტევის ვიდეო ჩანაწერის, ექიმის მიერ აღწერილი შეტევისა და იქტური ეგ-მონაცემების ანალიზის მიხედვით უნდა მოხდეს შეტევის ფენომენოლოგიის შეფასება და სავარაუდო ეპილეფტოგენური ფოკუსის განსაზღვრა.

#### 4. თავის ტვინის მრგ კვლევა ეპილეფსიის პროტოკოლის მიხედვით

ეპილეფსიის მქონე პაციენტი მრგ-კვლევაზე მიმართული უნდა იყოს ისეთ სპეციალისტთან, რომელსაც გააჩნია ეპილეფსიის მქონე პაციენტების მრგ-კვლევის გამოცდილება და წარმოადგენს მულტიდისციპლინური გუნდის წევრს. მრგ-კვლევა უნდა ჩატარდეს მაღალი მგრძნობელობის დანადგარის მეშვეობით [1,5 ტესლა (T) ან 3T მაგნიტური ველის ინდუქციის სკანერები] ეპილეფსიის პროტოკოლის მიხედვით, რაც გულისხმობს შემდეგ იმპულსურ მიმდევრობებს: T2(tse), T1(tse). FLAIR, T2\*-ჭრილის სისქე – 3 მმ, MPRAGE-სუბმილიმეტრული ჭრილებით (0.9 მმ) (Von Oertzen et al., 2002; Wellmer et al., 2013; Elger & Von Oertzen 2004).

კორონარული ჭრილები ორიენტირებული უნდა იყოს ჰიპოკამპების კორიზონტალური ღერძის პერპენდიკულარულად (ჰიპოკამპის გრძივი ღერძის მიმართ 90°-ით) (იხ. სურათი №5).

მონაცემთა ანალიზი უნდა მოხდეს ნეირორადიოლოგის მიერ, რომელსაც გააჩნია ეპილეფსიის მქონე პაციენტების რადიოლო-



**სურათი №5.** მრგ კვლევის ეპილეფსიის პროტოკოლი: კორონარული ჭრილის ორიენტაცია ჰიპოკამპის კორიზონტალური ღერძის პერპენდიკულარულად

გიური დიაგნოსტიკის გამოცდილება. მრგ-მონაცემთა საბოლოო შეფასება უნდა განხორციელდეს მულტიდისციპლინურ ჯგუფთან ერთად, რათა მნიშვნელოვნად დაბალი იყოს დიაგნოსტიკური შეცდომების ალბათობა (Elger & Von Oertzen 2004).

## 5. ნეიროფსიქოლოგიური დიაგნოსტიკა

ნეიროფსიქოლოგიური კვლევის მიზანია

- დიაგნოსტიკა-ეპილეფტოგენური ზონის შესაძლო ფოკუსის განსაზღვრა, კოგნიტური და სოციალურ-პიროვნული სისუსტეების დადგენა,
- პოსტოპერაციულად კოგნიტური ფუნქციების ფუნქციონირების პროგნოზი,
- პაციენტის განათლება და სწორი ინტერვენციული ღონისძიებების დაგეგმვა.

აღნიშნული მონაცემების შესაფასებლად გამოიყენება ნეიროფსიქოლოგიური შეფასების შემდეგი მიდგომები:

- ქცევითი მიდგომა (“ნორმისა” და “პათოლოგიის” განსაზღვრა “ლურია-ნებრასკას ნეიროფსიქოლოგიური ბატარეით)
- ფსიქომეტრული მიდგომა (უმაღლესი ფსიქიკური ფუნქციების შეფასება “ჰალსტედ-რეიტანის ნეიროფსიქოლოგიური ტესტების ბატარეით);
- ინდივიდზე ცენტრირებული მიდგომა (პაციენტის ინდივიდური მონაცემების მიხედვით შერჩეული სპეციფიკური ტესტებით).

ნეიროფსიქოლოგიური კვლევის ინსტრუმენტები:

- ვექსლერის ინტელექტის შესაფასებელი სკალა
- ვექსლერის მეხსიერების შესაფასებელი სკალა
- ლურია-ნებრასკას ნეიროფსიქოლოგიური ბატარეა

დამატებითი ტესტები:

- ვისკონსინის ბარათების სორტირების ტესტი
- ყურადღების ტესტი
- სტრუპის ტესტი
- რეი-ოსტერიცის კომპლექსური ფიგურის ტესტი
- ბენტონის ვიზუალური მეხსიერების ტესტი.

Wada-ს ტესტით ხდება მეხსიერებისა და მეტყველების კვლევა (ინვაზიური და დროში შეზღუდული მეთოდი).

ნეიროფსიქოლოგიური გამოკვლევით ფასდება

- ა) კოგნიტური სფერო
  - ზოგადი ინტელექტი

- ყურადღება და გადამუშავების სისწრაფე
- მესხიერება
- მეტყველება
- სივრცითი ფუნქციები
- აღმასრულებელი ფუნქციები
- სენსორული და მოტორული ფუნქციები
- აკადემიური უნარები.

ბ) ემოციურ-ქცევითი სფერო

- პიროვნული მახასიათებლები
- გუნება-განწყობა
- ქცევა.

**6. ფსიქიატრის კონსულტაცია** – აუცილებელია ფსიქიკური ფუნქციების

შესაფასებლად, ფსიქიატრიული პრობლემების შესაძლო არსებობის გამოსავლენად, პოსტ-ოპერაციულად შესაძლო ფსიქიატრიული პრობლემების პრევენციის მიზნით; ოპერაციულ მკურნალობაზე პაციენტის მხრიდან ინფორმირებული თანხმობის მიღების უნარისა და შესაძლებლობის შესაფასებლად.

**7. ეპილეფსიის კონსილიუმი**

ეპილეფსიის კონსილიუმი ტარდება ეპილეფტოლოგის, კლინიკური ნეიროფიზიოლოგის, ნეიროფსიქოლოგის, ფსიქიატრის, ნეიროქირურგის მონაწილეობით. არაინვაზიური კვლევების შედეგად მიღებული მონაცემების გათვალისწინებით დგინდება:

**ა. ეპილეფტოგენური ფოკუსის**

- ლოკალიზაცია
- გავრცობა
- თავის ტვინის ფუნქციურად “მუდერ” უბნებთან სიახლოვე
- გავლენა განვითარებაზე/ფუნქციურ მდგომარეობაზე

**ბ. დამატებითი კვლევების საჭიროება**

- დამატებითი კვლევები საჭირო არაა: კლინიკური, ეგ და ნეიროფიზიოლოგიური კვლევების მონაცემები თანხვედრაშია ერთმანეთთან;

- დამატებითი არაინვაზიური კვლევები შესაძლოა ჩატარდეს/ან არა: მაგ. არაა აუცილებელი ჰიპოკამპის სკლეროზის, ვასკულური დაზიანებების (Sturge Weber-ის სინდრომი, არტერიულ-ვენური მალფორმაცია) დროს, შემოფარგლული სიმსივნე, ფოკალური ქერქული დისპლაზია II ტიპი, ინსულტი, მაგრამ ტარდება რიგ შემთხვევებში (ნახევარჩრდილის (penumbra) დადგენისთვის)
- დამატებითი არაინვაზიური კვლევები (FDG-PET, SPECT, fMRI, MEG) რეკომენდებულია/აუცილებელია: ფოკალური კორტიკული დისპლაზია I ტიპი; მრგ-ნეგატიურ შემთხვევა; მრგ და ეგ მონაცემები არ ემთხვევა; ვლინდება ჰემისფერული დაზიანება შენარჩუნებული ფუნქციით, მრავლობითი დაზიანებაა, ტუბეროზული სკლეროზი; აუცილებელია ქერქის კრიტიკული არეების ლოკალიზება.

***ც. ქირურგიული მკურნალობის კანდიდატების შერჩევა, ოპერაციული ჩარევის მეთოდისა და მოსალოდნელი შედეგის განსაზღვრა; არაქირურგიული კანდიდატების გამოყოფა.***

- საჭიროა დამატებითი კვლევები ეპილეფტოგენური კერის/მუღერი უბნის ლოკალიზაციის დასაზუსტებლად,
- არ განიხილება ქირურგიული მკურნალობის/რეზექციული ქირურგიის კანდიდატად (გულყრები გენერალიზებულია, მულტიფოკალურია ან ეპილეფტოგენური კერის/ქერქის მუღერი უბნის ლოკალიზაციიდან გამომდინარე არ არის გამორიცხული პოსტოპერაციული დეფიციტი).
- საჭიროა ერთეტაპიანი რეზექცია
- საჭიროა ორეტაპიანი რეზექცია

ბოლო ეტაპი ხორციელდება მულტიდისციპლინური გუნდის ყველა წევრის, ასევე პაციენტის და მისი მეურვის თანამონაწილეობით.

**V. საქართველოში ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის პილოტირება ვიდეო-ეგ ტელემეტრიისა და ეპილეფსიის პრექირურგიული კვლევის პროტოკოლის დანერგვა.**

ეპილეფსიის არაინვაზიური პრექირურგიული კვლევის პროტოკოლის ქართული ვარიანტის მიხედვით (იხ. დანართი 1), ევროპის საბჭოს ადამიანის უფლებების დაცვისა და ბიომედიცინის შესახებ კონვენციის პრინციპების გათვალისწინებით,



ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე ორ შემთხვევაში საქართველოში განხორციელდა პრექირურგიული შეფასება და შემდგომი ქირურგიული მკურნალობა.

### **შემთხვევა №1**

**პაციენტი - პ.კ.**

- **ოპერაციამდელი სტატუსი**

**ასაკი - 46 წლის**

**სქესი - მამრობითი**

**განათლება/სპეციალობა – უმაღლესი, ინჟინერი**

**სოციალური სტატუსი - დასაქმებული პროფესიით, ლექტორი**

**გულყრების ზეგავლენა ყოველდღიურ საქმიანობაზე – კვირაში 2-3 გულყრა ცნობიერების შეცვლით და შეტყვის შემდეგ მოთენთილობით: ყოველდღიური საქმიანობა მკვეთრად შეზღუდული: არ მართავს ავტომობილს, აგვიანებს სამსახურში, ერიდება მარტო ქუჩაში გასვლას, ვიზიტებს ახლობლებთან-მეგობრებთან.**

**გულყრის გამო გაცდენილი სამუშაო დღეების საშუალო რაოდენობა თვეში-5-6 დღე/თვეში.**

**ოჯახური სტატუსი - დაოჯახებული, ჰყავს 2 შვილი**

**დაავადების დაწყების ასაკი – 8 თვე**

### **შეტყვის ფენომენოლოგია**

- ეპგასტრული აურა “უცნაური” აღმავალი შეგრძნებით გულის არეში, შემდომ მოყვება აფაზია.

ამას მოყვება/დამოუკიდებლად ვითარდება:

- ცნობიერების შეცვლა, სიფერმკრთალე, მანუალური ავტომატიზმები (ძებნითი, ტანსაცმლის შეხების), ხანგრძლივობა 1-1,5 წთ, შეტყვის შემდეგ-კონფუზია, ძილი
- მეორადად გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრა. შეტყვის შემდეგ-კონფუზია, ძილი.

### **შეტყვათა სიხშირე/დაავადების მიმდინარეობა**

8 თვის ასაკიდან 7-8 წლამდე - რთული ფოკალური შეტყვები. 8-დან 32 წლამდე გულყრები კუბირებული იყო. 32 წლის ასაკში, ქალა-ტვინის მძიმე ტრავმის შემდეგ აღინიშნა გულყრების რეციდივი.

პრექირურგიული შეფასების მომენტისთვის:

- არაკონვულსიური გულყრები: 1-3/კვირაში;
- კონვულსიური – რამდენიმე წელია (7-8) კუპირებულია;

**ეპილეფსიური სტატუსი** არასდროს არ ჰქონია.

**ნევროლოგიური სტატუსი** – აღენიშნება დიზართრიული მეტყველება.

**მკურნალობის დაწყების ასაკი** – 1 წელი

**მედიკამენტური მკურნალობის სახეები**

ნაცადია ექვსი მონო/პოლითერაპიული რეჟიმი კარბამაზეპინით, ვალპროატით, ლევეტირაცეტამით, ლამიქტალით, ტოპირამატით, ფენობარბიტალით.

მკურნალობა პრეკირურული შეფასების მომენტისთვის: კარბამაზეპინის და ფენობარბიტალის კომბინაცია.

**კომორბიდობა** – არ გამოვლინდა.

**რისკ-ფაქტორები** - ანამნეზში ფებრილური გულყრები და ეპილეფსიის ოჯახური ანამნეზი არ გამოვლენილა.

**სტანდარტული ეგზ-კვლევა** - მსუბუქიდან ზომიერამდე ფოკალური ცვლილებები მარცხენა ფრონტო-ტემპორალურ არეებში.

**ვიდეო-ეგზ მონიტორინგი**

ვიდეო-ეგზ კვლევა მიმდინარეობდა 24 საათის განმავლობაში, რომლის დროსაც, კარბამაზეპინის მოსხნის ფონზე (ფენობარბიტალი მიიღო დანიშნული დოზით), დაფიქსირდა ერთი ტიპური შეტევა.

- *შეტევის ფენომენოლოგია:*

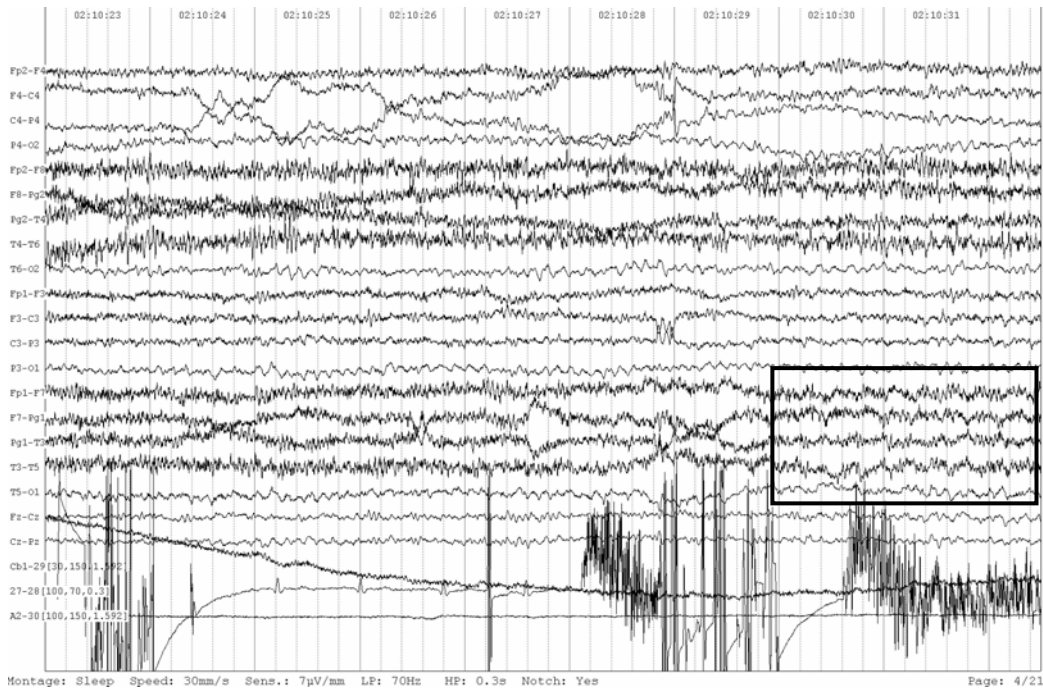
წინასწარი შეგრძნების გარეშე ცნობიერების შეცვლა, უაზრო მზერა, მანუალური ავტომატიზმი მარცხენა ხელით, შემდგომი ორალური ავტომატიზმები, დაერთო მანუალური ავტომატიზმი მარჯვენა ფეხის, მარჯვენა ხელის ქნევით, ძებნითი, ფხანის (მარჯვენა ფეხის შიგნითა ზედაპირის და გენიტალიების ფხანა, მარცხენა ხელი ფიქსირებული ერთ პოზაში. ხანგრძლივობა 2 წუთი. ოსტიქტურად იყო კონფუზია და მანუალური ავტომატიზმი – მარჯვენა ხელით ცხვირის ფხანა, შლემის ხელით შეხება, ძებნითი მოძრაობები. კონფუზიის ხანგრძლივობა 3-5 წუთი. შემდეგ იყო კონტაქტური, ადეკვატური, დროში/გარემოში ორიენტირებული. შეტევა იყო ამნეზირებული.

- *იქტური ეგზ:*

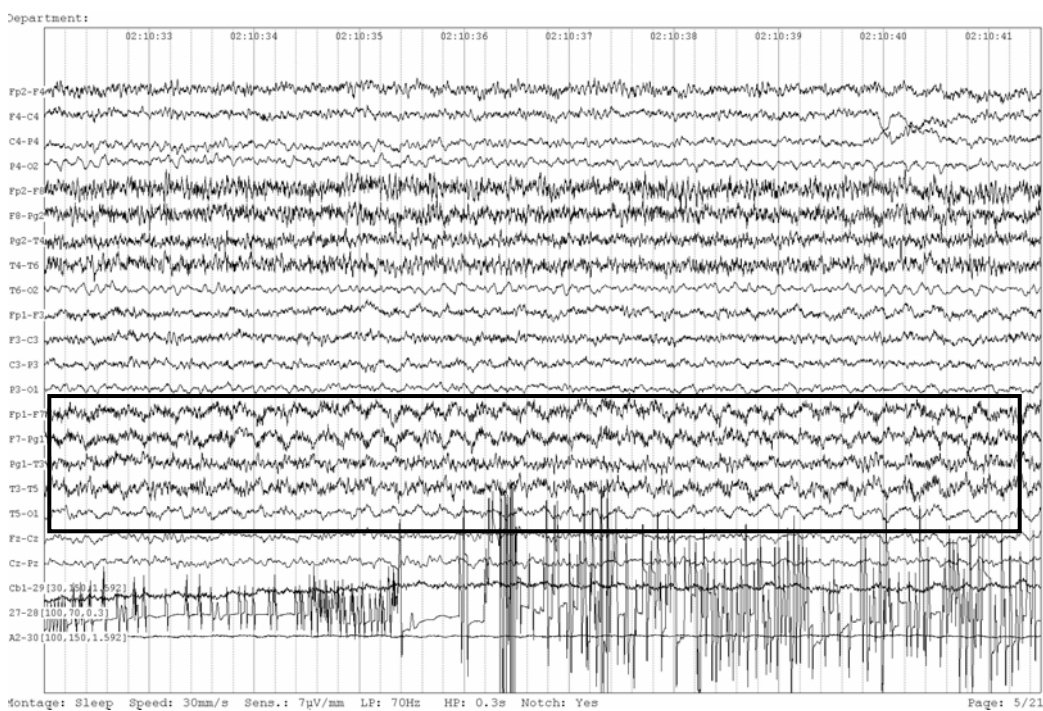
რიტმული ნელ-ტალღოვანი (θ) აქტივობის აღმოცენება მარცხნივ უკანა საფეთქელში, რომელიც სწრაფად ვრცელდება მარცხენა კეფაში, რასაც მოჰყვება

კლინიკური გულყრა. კლინიკური კონფუზიის პერიოდში აღინიშნება ნელი ტალღების ( $\Delta$ ) დიფუზური აღმოცენება (იხ. სურათი №6,7).

**სურათი №6. იქტური ეგ**



**სურათი №7. იქტური ეგ**



**ფსიქიკური სტატუსი:**

მსუბუქი კოგნიტური აშლილობა (F06.7)

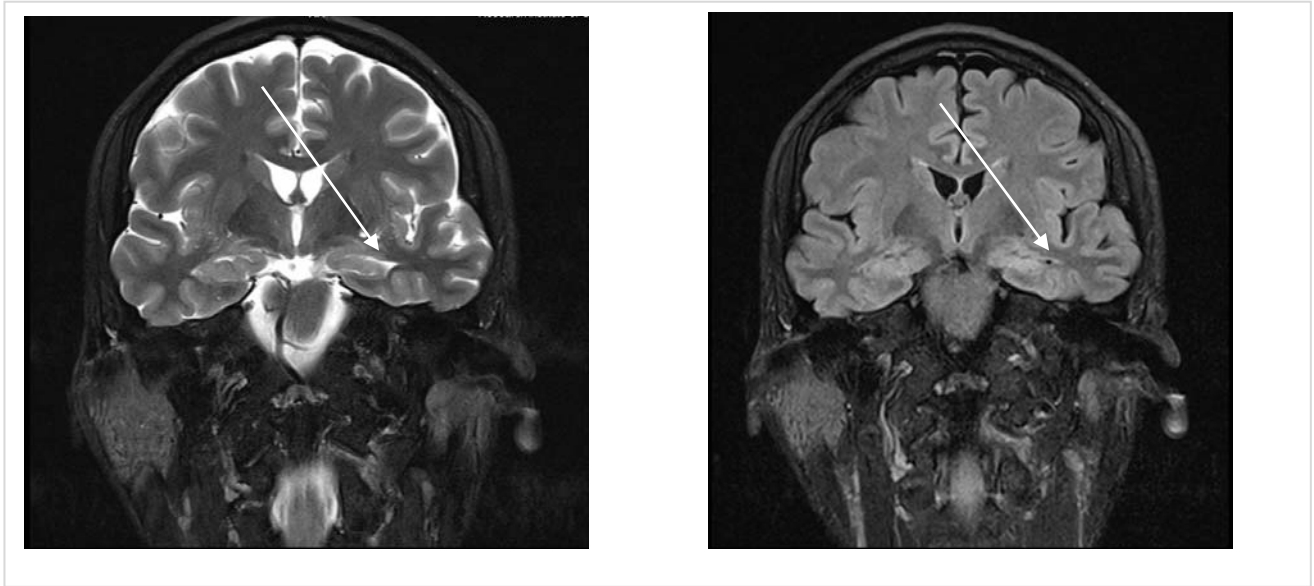
**ნეიროფსიქოლოგიური დიაგნოსტიკა:**

პრეკირურული ნეიროფსიქოლოგიური დიაგნოსტიკა: შუბლ-საფეთქლის მსუბუქი ორგანული დისფუნქცია: შუბლის აღმასრულებელი ფუნქციების, ყურადღების დარღვევა, ვიზუალური მესხიერების დეფიციტი.

**მრგ კვლევა**

(3 T) მარცხენა ჰიპოკამპის სკლეროზი (იხ. სურათი №8)

**სურათი №8.** თავის ტვინის მრგ კვლევა



**ეპილეფსიის კონსილიუმი**

კონსილიუმი ჩატარდა პაციენტის მკურნალი ეპილეფტოლოგის, ნეიროფიზიოლოგის, ნეიროფსიქოლოგის, ფსიქიატრის, ნეიროქირურგის, მოწვეული უცხოელი სპეციალისტის (ეპილეფტოლოგი) და ეპილეფსიის ნეიროქირურგის, პაციენტის და მისი ოჯახის მონაწილეობით.

არსებული მონაცემების საფუძველზე (გულყრის ფენომენოლოგიის, იქტური ეგზ, მრგ კვლევის მონაცემების თანხვედრა) ეპილეფტოგენურ არედ მიჩნეულ იქნა მარცხენა ჰიპოკამპური არე. პაციენტს განემარტა ოპერაციის მოსალოდნელი შედეგების ასევე გართულებების ალბათობა.

**ოპერაცია:**

**ქირურგიული მკურნალობის მეთოდი:**

მარცხენამხრივი სელექტიური ამიგდალოჰიპოკამპექტომია.

**ქირურგიული მკურნალობა:**

ოპერაცია მიმდინარეობდა 5 საათის განმავლობაში, გართულების გარეშე.

**ოპერაციის შემდგომი პერიოდი სტაციონარში:**

პოსტოპერაციულად სტაციონარში პაციენტმა დაჰყო 72 საათი. აღრეული პოსტოპერაციული პერიოდი მიმდინარეობდა გართულების გარეშე.

**გართულებები**

ოპერაციული, პოსტოპერაციული გართულებები არ დაფიქსირებულა.

**ოპერაციის შემდგომი ანტიკონვულსიური მკურნალობა**

ოპერაციის შემდეგ მკურნალობა არ შეცვლილა, გაგრძელდა კარბამაზეპინის (800 მგ/დღ) და ფენობარბიტალის (150 მგ/დღ) კომბინაციით.

**პაციენტის მეურვეობა ბინაზე**

ოპერაციის შემდეგ ბინაზე პაციენტს ჩაუტარდა სამჯერადი გეგმიური კონსულტაცია ერთი კვირის ინტერვალით. თავს გრძნობდა დამაკმაყოფილებლად, ნევროლოგიური დეფიციტი ან სხვა გართულება არ ჰქონია.

**გულყრების სისშირე**

ოპერაციის შემდეგ 6 თვიანი დაკვირვების პერიოდში აღენიშნა მხოლოდ 2 გულყრა: პირველი - ოპერაციიდან 2 კვირაში, ძილში რამდენიმე წამის ხანგრძლივობით ორალური ავტომატიზმები.

მეორე - ოპერაციიდან 2,5 თვის შემდეგ: წინასწარ ეპიგასტრული აურა, შემდგომ 10 წამამდე ცნობიერების შეცვლა მზერის ფიქსაციით, პოსტიქტური კონფუზიის გარეშე.

**სტანდარტული ევგ კვლევა პოსტოპერაციულად:**

ჩატარდა ოპერაციიდან 1 თვეში: ევგ სპეციფიკური ეპილეფსიური ფენომენების და კეროვანი ცვლილებების გარეშეა.

**ფსიქო-ფიზიკური რეაბილიტაცია**

ეპილეფსიური შეტევები მკვეთრად შემცირდა (იყო კვირაში 2-3, არის 6 თვეში სულ 2). მკვეთრად შემცირებული შეტევის ინტენსივობა და ხანგრძლივობა. ოპერაციიდან 2-3 თვე აღნიშნავდა იოლ დაღლას. ამჟამად თავს გრძნობს დამაკმაყოფილებლად.

სოციალური აქტივობა ოპერაციიდან 1 თვეში აღადგინა ჩვეული სამუშაო რეჟიმი, სამსახურში გაცდენა არ ჰქონია.

გამოსავალი Engel-ის კლასიფიკაციის მიხედვით: Engel - I<sup>b</sup>

**შემთხვევა №2**

პაციენტი - ნ.ბ.

## **ოპერაციამდელი სტატუსი**

ასაკი - 22 წლის

სქესი - მამრობითი

განათლება/სპეციალობა – სტომატოლოგი

**გულყრების ზეგავლენა ყოველდღიურ საქმიანობაზე** – 2 თვეში ერთი კრუნჩხვითი გულყრა, კვირაში 3-4 არაკრუნჩხვითი გულყრა ცნობიერების შეცვლით, რაც ზღუდავს პროფესიულ საქმიანობაში – ქირურგიული სტომატოლოგია.

**გულყრის გამო გაცდენილი სამუშაო დღეების საშ. რაოდენობა თვეში-საშუალოდ** 2 დღე თვეში.

**ოჯახური სტატუსი** - დაოჯახებული, ჰყავს 2 შვილი

**დაავადების დაწყების ასაკი** – 15 წელი

## **შეტვის ფენომენოლოგია**

- აღმავალი ეპიგასტრული აურა – სიცივის შეგრძნება, შემდგომ შიშის შეგრძნება
- ცნობიერების დათრგუნვა, ორალური ავტომატიზმები (ყლაპვითი), ჰიპერსალივაცია, მანუალური ავტომატიზმები (ძებნითი), 1,5-2 წთ.

შეიძლება მოჰყვეს:

- თავის და ტუჩის კუთხის ადვერსია მარჯვნივ, ტონურ-კლონური გულყრა. ხანგრძლივობა 3-4 წუთი.
- პოსტიქტურად – შიმშილის შეგრძნება და ძილიანობა.

## **შეტევათა სისშირე/დაავადების მიმდინარეობა**

- კონვულსიური გულყრები: 1-ჯერ/2-3 თვეში
- არაკონვულსიური: 3-4/თვეში

**ეპილეფსიური სტატუსი** არასოდეს არ ჰქონია.

**ნევროლოგიური სტატუსი** – პათოლოგიური ცვლილებების გარეშე

**მკურნალობის დაწყების ასაკი** – 15 წელი

## **მკურნალობის სახეები**

ნაცადია ექვსი მონო/პოლითერაპიული რეჟიმი კარბამაზეპინით, ტოპირამატით, ლევეტირაცეტამით, ლამიქტალით, ვალპროატით, კლონაზეპამით.

მკურნალობა პრექირურგიული შეფასების დროისთვის: დეპაკინისა (900მგ/დღ) და ლამიქტალის (100მგ/დღ) კომბინაცია.

**კომორბიდობა** – არ აღენიშნება, ჩივილებს არ წარმოადგენს

**რისკ-ფაქტორები** – ანამნეზში ვლინდება ერთი მარტივი ფეხბრილური გულყრა ოჯახური ანამნეზი ეპილეფსიით დატვირთული არ არის.

**ეგ-სტანდარტული** – სპეციფიკური ეპილეფსიური ფენომენებისა და ფოკალური ცვლილებების გარეშე.

**ვიდეო-ეგ მონიტორინგი** - მიმდინარეობდა 48 საათის განმავლობაში. კვლევის პროცესში, დეპაკინის მოხსნის ფონზე (ლამიქტალი მიიღო დანიშნული დოზით), დაფიქსირდა ერთი ტიპური შეტევა.

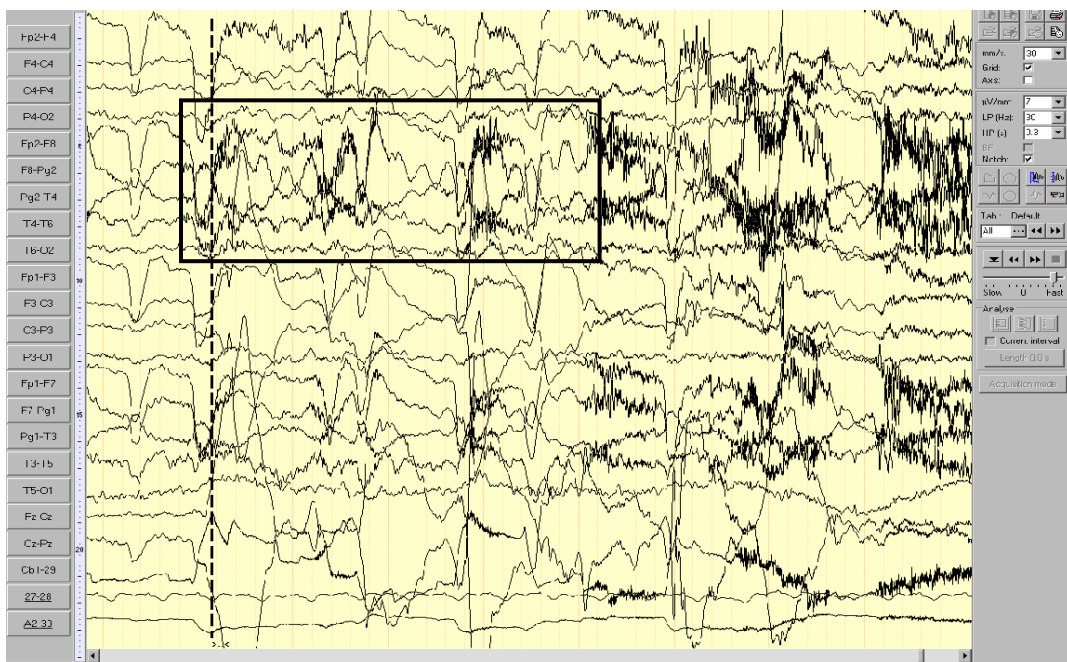
**შეტევის ფენომენოლოგია:**

აღმავალი ეპიგასტრული აურა (ქარის ამოსვლის შეგრძნება), შემდგომი ცნობიერების შეცვლა, ავტომატიზმები და კლონური მოძრაობები მარჯვენა ხელში, რომელსაც მოჰყვა ორალური ავტომატიზმი და მარცხენა ხელის ტონური დაჭიმვა. შეტევა გაგრძელდა 90 წამი და დაფიქსირდა პოსტიქტურად კონფუზიით.

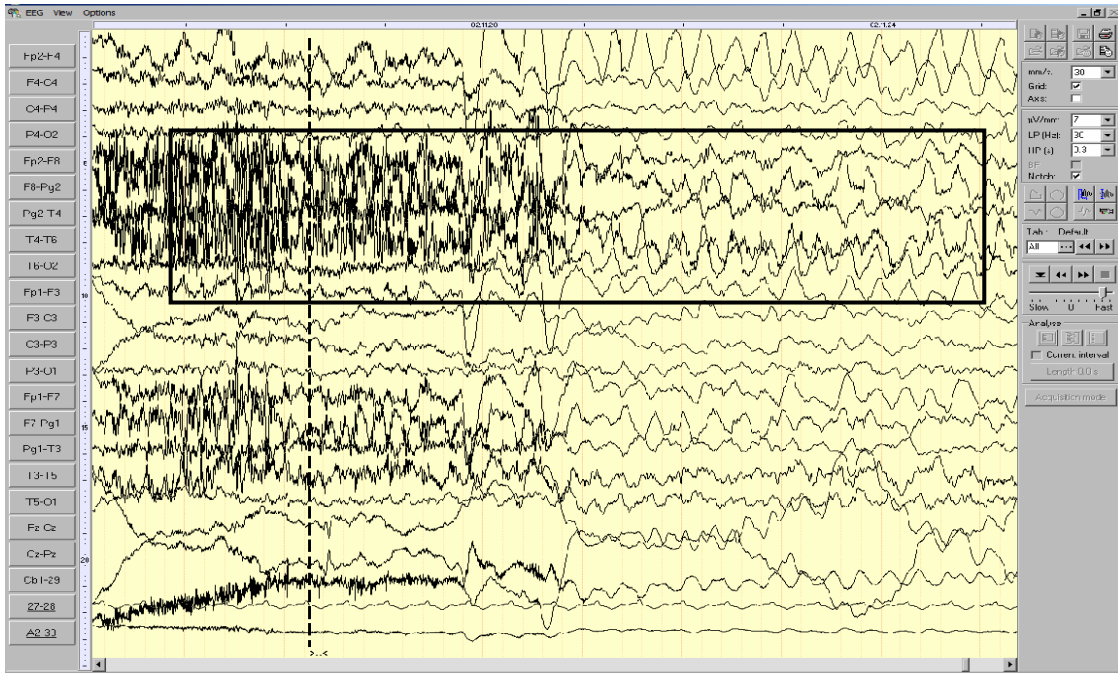
**იქტური ეგ:**

ეპილეფსიური აქტივობის აღმოცენება დაიწყო მარჯვენა საფეთქელსა და შუბლში რიტმული ნელ-ტალღოვანი ( $\theta$ ) აქტივობის სახით, ამპლიტუდის სიჭარბით წინა საფეთქელში და შუბლ-ცენტრის არეებში, შემდგომი აღმოცენდა მაღალამპლიტუდიანი ნელ-ტალღოვანი ( $\Delta$  დიაპაზონის) აქტივობა მარჯვენა საფეთქელში, რომელიც გაგრძელდა მარჯვნივ შუბლისა და შუბლ-ცენტრის მიდამოსკენ, რასაც კვლავ მოჰყვა 6 ჰც სისშირის რიტმული თეტა აქტივობის აღმოცენება და შემდგომში, არარეგულარული თეტა-დელტა რხევების მონაცვლეობა მარჯვენა საფეთქელში (ამპლიტუდის სიჭარბით შუა საფეთქელში).

**სურათი №9.** იქტური ეგ



## სურათი №10. იქტური ევგ



### ფსიქიკური სტატუსი:

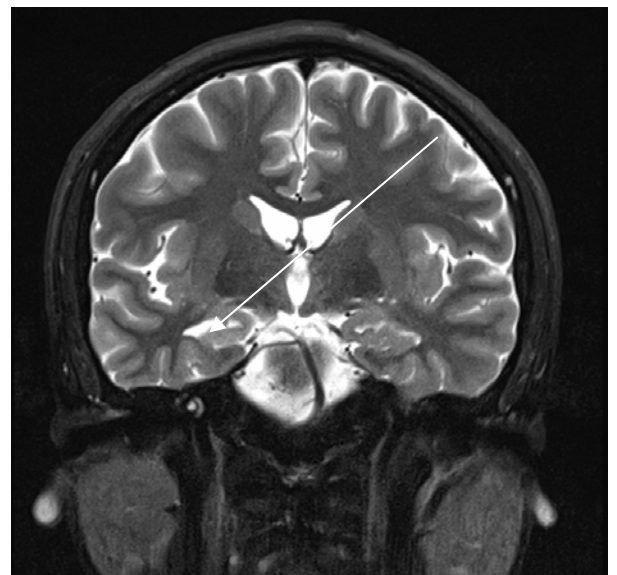
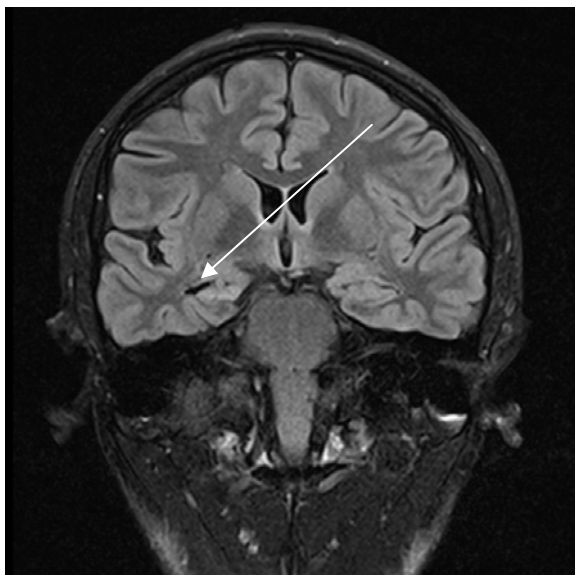
პათოლოგიური ცვლილებების გარეშე

### ნეიროფსიქოლოგიური დიაგნოსტიკა:

პრექირურგიული ნეიროფსიქოლოგიური დიაგნოსტიკა: თავის ტვინის ღრმა ქერქქვეშა სტრუქტურების ორგანული დისფუნქცია: მხედველობით-სივრცითი ინფორმაციის გადამუშავების და აღდგენის სიძნელეები (რაც ვლინდება არავერბალური და მუშა მეხსიერების სირთულეებით, ორმაგი დავალების პირობებში პროგრამის შენარჩუნების სირთულეები).

მრგ კვლევა: (3 T) მარჯვენამხრივი ჰიპოკამპის სკლეროზი (იხ. სურათი №11)

სურათი №11. თავის ტვინის მრგ კვლევა





კონსილიუმი ჩატარდა პაციენტის მკურნალი ეპილეფტოლოგის, ნეიროფიზიოლოგის, ნეიროფსიქოლოგის, ფსიქიატრის, ნეიროქირურგის, პაციენტის და მისი ოჯახის მონაწილეობით.

არსებული მონაცემების საფუძველზე (გულყრის ფენომენოლოგიის, ნეიროფსიქოლოგიური, იქტური ეგზ და მრგ კვლევის მონაცემების თანხვედრა) ეპილეფტოგენურ არედ მიხნულ იქნა მარჯვენა ჰიპოკამპი. პაციენტს განემარტა ოპერაციის შემდგომ სავარაუდო წარმატებული შედეგების შესაძლებლობა, ასევე მოსალოდნელი იშვიათი გართულებების შესაძლებლობა.

- **ოპერაცია**

**ქირურგიული მკურნალობის მეთოდი:**

მარჯვენამხრივი სელექტიური ამიგდალოჰიპოკამპექტომია (ტრანსსილვიური მიდგომით)

**ქირურგიული მკურნალობა:**

ოპერაცია მიმდინარეობდა 5 საათის განმავლობაში, გართულების გარეშე.

**ოპერაციის შემდგომი პერიოდი სტაციონარში:**

პოსტოპერაციულად სტაციონარში დაყოვნება შეადგენდა 72 საათს. ადრეული პოსტოპერაციული პერიოდი მიმდინარეობდა გართულების გარეშე.

**გართულებები**

ოპერაციული, პოსტოპერაციული გართულებები არ დაფიქსირებულა.

**ოპერაციის შემდგომი ანტიკონვულსიური მკურნალობა**

ოპერაციის შემდგომ მკურნალობა არ შეცვლილა, გაგრძელდა დეპაკინის (900 მგ/დღ) და ლამიქტალის (100 მგ/დღ) კომბინაციით.

**პაციენტის მეურვეობა ბინაზე**

ოპერაციის შემდეგ ბინაზე პაციენტს ჩატარდა სამჯერადი გეგმიური კონსულტაცია ერთი კვირის ინტერვალით. თავს გრძნობდა დამაკმაყოფილებლად, ნევროლოგიური დეფიციტი ან სხვა რაიმე გართულება არ ჰქონია.

**გულყრების სისშირე**

ოპერაციის შემდეგ 10 თვიანი დაკვირვების პერიოდში გულყრა არ დაფიქსირებულა.

**ფსიქო-ფიზიკური რეაბილიტაცია**

ეპილეფსიური შეტევები კუპირებულია. ზოგადი მდგომარეობა დამაკმაყოფილებელია.

**სოციალური აქტივობა** ოპერაციიდან 1 თვეში აღადგინა ჩვეული სამუშაო რეჟიმი, სამსახურში გაცდენა არ ჰქონია, აპირებს სწავლას უმაღლეს სამედიცინო სასწავლებელში ქირურგიული სტომატოლოგიის მიმართულებით.

**გამოსავალი** Engel-ის კლასიფიკაციის მიხედვით: Engel – I<sup>o</sup>

### **სხვა შემთხვევები**

სამ შემთხვევაში (მონაცემები იხ. ცხრილში №18) საწყისი პრექირურგიული შეფასება ჩატარდა საქართველოში და ვინაიდან საჭიროდ ჩაითვადა დამატებითი ინვაზიური კვლევები პაციენტების მიმართვა განხორციელდა თურქეთის ეპილეფსიის ცენტრში (ნნი-ს საერთაშორისო კოლაბორანტი) შემდგომი შეფასებისა და ოპერაციული ჩარევისთვის.

**ცხრილი №18.** პაციენტთა მონაცემები პირველადი პრე-ქირურგიული შეფასებით საქართველოში, შემდგომი ქირურგიული ჩარევით საზღვარგარეთის ეპილეფსიის ცენტრში

პაციენტი	№ 1 (გი.ნოზ.)	№ 2 (გი.კვა.)	№ 3 (ლა.გელ.)
სქესი	მამრობითი	მამრობითი	მამრობითი
ასაკი	25 წლის	32 წლის	7 წლის
ოჯახური მდგომარეობა	დაოჯახებული	დაოჯახებული/2 შვილი	--
განათლება/დასაქმება	იურისტი/ მუშაობს პროფესიით	იურისტი/ მუშაობს პროფესიით	გონებრივი ჩამორჩენილობა
ეპილეფსიის ოჯახური ანამნეზი	არა	არა	არა
ეპილეფსიის რისკ-ფაქტორი	-	19 წლის- თავის ტვინის დაზარალებული ტრავმა	14 თვის- ჰერპეს ენცეფალიტი
პრე-პერინატალური სტატუსი	მგლის ხახა/სასის ნაპრაღი	ვადაგადაცილება, ასფიქსია	ნორმა
მანიფესტაციის ასაკი	8 წლიდან	19 წლიდან	14 თვიდან
შეტვის ტიპი	ფოკალური არაკრუნჩხვითი (შენახული ცნობიერებით ან ცნობიერების დათრგუნვით)	ფოკალური არაკრუნჩხვითი (შენახული ცნობიერებით ან ცნობიერების დათრგუნვით) და გენერალიზებული კრუნჩხვითი	ფოკალური არაკრუნჩხვითი (შენახული ცნობიერებით ან ცნობიერების დათრგუნვით) და გენერალიზებული კრუნჩხვითი
ევროლოგიური სტატუსი	ნორმა	რეფლექსური ასიმეტრია S>D	მარცხენამხრივი სპასტიური ჰემიპლეგია
ნეიროფსიქოლოგიური სტატუსი	ნორმა	ნორმა	ნეიროგანვითარებითი შეფერხება
გულყრების სემიოლოგია	<i>შენახული ცნობიერება:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>•მეტყველების შეუძლებლობა</li> <li>•პარესთეზია/ჰიპესთეზია,</li> <li>•ტუნის კუთხის ტონური დაჭიმვა</li> </ul> <i>შეცვლილი ცნობიერება</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>•გამომეტყველების შეცვლა,</li> <li>•ტუნის/თავის დევიაცია მარჯვნივ/მარცხნივ და ვარდნა</li> <li>•უეცარი ვარდნა</li> </ul>	<i>შენახული ცნობიერება:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>•წამოწითლება, ტაქიკარდია,</li> <li>•მარჯვენა ხელის ავტომატიზმი</li> </ul> <i>შეცვლილი ცნობიერება</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>•თვალების/თავის აღვერსია მარცხნივ</li> <li>•გენერალიზებული კრუნჩხვითი</li> </ul>	<i>შენახული ცნობიერება:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>•მარცხენამხრივი ჰემიტონური</li> </ul> <i>შეცვლილი ცნობიერება</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>•მარცხნივ მხერის ფიქსაცია, ორალური ავტომატიზმები, მარცხენა ფეხის კლონია</li> <li>•გენერალიზებული ტონური</li> </ul>
ეპილეფტოგენური კერის ლოკალიზაცია სემიოლოგიურად	ლოკალიზაცია-შუბლი ლატერალიზაცია-გაურკვეველი	მარჯვენა შუბლის წილი	მარჯვენა ჰემისფერო
შეტვის სისშირე	1-3 თვეში	1-3 კვირაში/ყოველდღიური სერიული	ყოველდღე, 30-მდე დღეში, სერიული
მრგ კვლევის შედეგი	ფოკალური პეტეროტოპია მარჯვენა შუბლის წილში	კორტიკული დისპლაზია მარჯვნივ თხემ-საფეთქლის	მარჯვენამხრივი ჰემიატროფია

	(წინა რქასთან)	არეში	
ნაცადი მედიკამენტები	VPA, CBZ, LTG, LEV, LAC, TPM, CLOB. მონო/ბი/ტრითერაპია	PB, CBZ, LTG, LEV, CZP, VPA, TPM. მონო/ბი/ტრითერაპია	VPA, CBZ, LTG, CZP, LEV, TPM მონო/ბი/ტრითერაპია
მკურნალობა ოპერაციამდე	TPM, LEV, ZNS	LEV, TPM, CZP	TPM
სტანდარტული ევგ კვლევა	ეპილეფსიური აქტივობა მარცხენა შუბლში	ეპილეფსიური აქტივობა მარჯვნივ ცენტრალურად	უწყვეტი ეპი. აქტივობა მარცხენა ჰემისფეროში, გავრცელებით მარჯვნივ
ვიდეო-ევგ კვლევით იქტური ევგ აქტივობის საწყისი	მარჯვენა უკანა საფეთქლიდან	მარჯვნივ ცენტრო-პარიეტული მიდამოდან	მარჯვენა ჰემისფეროდან
დამატებითი/ინვაზიური კვლევა	ინტრაკრანიული ევგ/ეპილეფსიური აქტივობა მარჯვენა შუბლის წილში	არა	არა
ეპილეფტოგენური ფოკუსი	მარჯვენა შუბლი	მარჯვენა თხემ-საფეთქელი	მარჯვენა ჰემისფერო
ეპილეფსიის ეტიოლოგია	ფოკალური პეტეროტოპია	ფოკალური ქერქული დისპლაზია	მარჯვენამხრივი ჰემიატროფია
ქირურგიული ჩარევა	24 წლის ასაკში (07/2014) რეზექციული ქირურგია	30 წლის ასაკში (09/2014) რეზექციული ქირურგია	7 წლის ასაკში (02/2016) მარჯვენამხრივი ფუნქციური ჰემისფერექტომია
პრექირურგიული/ქირურგიული ჩარევის ღირებულება	პრექირურგიული შეფასება/ქირურგია (თურქეთი) 35 000 \$ (მხოლოდ ოპერაციის ხარჯი)	პრექირურგიული შეფასება/ქირურგია (თურქეთი) – 20 000 \$ (მხოლოდ ოპერაციის ხარჯი)	პრექირურგიული შეფასება- (ნნი, საქართველო) 1000 GEL/ ქირურგიული ჩარევა (რუსეთის ფედერაცია) 6000 \$
დაყოვნება კლინიკაში/ადრეული პოსტოპერაციული გართულება	1 კვირა/გართულება არ ჰქონია	1 კვირა/კლინიკიდან გამოეწერა ცხელებით მართვა - საქართველოში	3 კვირა/გართულება არ ჰქონია
დაკვირვების ხანგრძლივობა	19 თვე	17 თვე	1 თვე
გამოსავალი 1 თვეში	შეტევები გრძელდება	ყველა შეტევა კუპირებულია	Engel I <sup>o</sup>
გამოსავალი 2 თვეში	შეტევები გრძელდება	4 შეტევა წამიერი ცნობიერების დათრგუნვით	-
გამოსავალი 1 წლის შემდეგ	შეტევები კუპირებულია	შეტევები ცნობიერების წამიერი დაკარგვით, გტკბ-ები კუპირებულია	-
მკურნალობა დაკვირვების ბოლოს	CLOB, CBZ, TPM	CZP, LEV,	-
გამოსავალი დაკვირვების ბოლოს	Engel II <sup>o</sup>	Engel II <sup>o</sup>	Engel I <sup>o</sup>

**განმარტებები:** Engel I<sup>o</sup> - ყველა გულყრა კუპირებულია ოპერაციის შემდეგ, Engel II<sup>o</sup> დასაწყისში არ იყო იშვიათი უნარშემზღუდავი გულყრები, ამჟამად-არის, Engel II<sup>o</sup> ბოლო 2 წელი უნარშემზღუდავი გულყრები იშვიათია, მაგრამ ოპერაციის შემდეგ იშვითზე მეტი იყო ( Wieser et al., 2001)

## თავი 5 განხილვა

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოს ეპილექსიის მქონე პოპულაციაში ფარმაკორეზისტენტული ეპილექსიის ეპიდემიოლოგიური და თვისობრივი მახასიათებლების შესწავლა, ეპილექსიის ქირურგიული მკურნალობის პერსპექტივის შეფასება, ეპილექსიის პრექირურგიული შეფასებისა და ქირურგიული მკურნალობის პროტოკოლების შემუშავება; აღნიშნული პროტოკოლების მიხედვით პაციენტების კვლევისა და ეპილექსიის ქირურგიული მკურნალობის პილოტირება.

### საქართველოში ფარმაკორეზისტენტული ეპილექსიის ეპიდემიოლოგიური და თვისობრივი მახასიათებლები

ეპილექსიის ცენტრში პირველად მომართული პაციენტები მულტიდისციპლინური კვლევებით დადგენილი ეპილექსიის დიაგნოზისა და მკურნალობის სათანადო სქემების შერჩევა/დანიშნვის შემდეგ მკურნალობას აგრძელებდნენ ბინაზე. მათი უმეტესი ნაწილი პერიოდულად მიმართავდა ეპილექსიის ცენტრს სპეციფიკური გეგმიური კვლევებისთვის, ხოლო ნაწილი, სხვადასხვა მიზეზების გამო, დაავადების მიმდინარეობისა და შემდგომი რეკომენდაციების მისაღებად ვეღარ სარგებლობდა პერიოდული კვალიფიციური სამედიცინო მომსახურებით და ხანგრძლივ მკურნალობას აგრძელებდა მხოლოდ პირველადი ჯანდაცვის რგოლის ექიმების მეთვალყურეობით საცხოვრებელი ადგილის მიხედვით.

პაციენტთა სამედიცინო ისტორიების მონაცემთა ანალიზის მიხედვით, დაავადებულთა 62%-ში ( $n=208$ ) ადეკვატური ანტიეპილექსიური მკურნალობის დაწყების პირველ ან მეორე მცდელობაზე, ფიქსირდებოდა ეპილექსიური გულყრების სრული შეწყვეტა. დაავადებულთა 38%-ში კი ( $n=126$ ), ადეკვატური მკურნალობის მიუხედავად, პაციენტები აღნიშნავდნენ გულყრების რეციდივს. ასეთ შემთხვევებში, საერთაშორისო რეკომენდაციების თანახმად, აუცილებელი იყო წამალდაუქვემდებარებელი გულყრების შეფასება და “ცრუ”/“ჭეშმარიტი” ფარმაკორეზისტენტული ეპილექსიის მქონე პირთა იდენტიფიცირება. ჩვენ შემთხვევაში, პაციენტების განმეორებითი კონსულტაციის შედეგად, აღმოჩნდა, რომ იმ პირებს შორის, რომლებსაც ადეკვატური ანტიკონვულსიური მკურნალობის დანიშვნის შემდეგ კვლავაც უგრძელდებოდათ გულყრები, 33%-ში (42 პაციენტი) ადგილი ჰქონდა სხვადასხვა მიზეზით გამოწვეულ “ცრუ” ფარმაკორეზისტენტობას.

ცრუ ფარმაკორეზისტენტობის უმეტესი წილი (90%) განპირობებული იყო მკურნალობის რეჟიმის დარღვევით (პაციენტებს ავიწყდებოდათ წამლის მიღება, არ იცავდნენ წამლის დადგენილი დროის მიღების რეჟიმს, ეკონომიური სიდუხჭირის გამო ვერ ყიდულობდნენ წამალს და ა.შ.), ხოლო პაციენტთა 10%-ში (4 პაციენტი) დადგინდა, რომ არსებული შეტევები წარმოადგენდა არაეპილეფსიური ბუნების პაროქსიზმებს ეპილეფსიური გულყრების სრული კონტროლის ფონზე.

დანარჩენ 84 პაციენტს (საწყისი საკვლევი პაციენტების 25%), მიუხედავად იმისა, რომ ექიმის მითითების შესაბამისად ზედმიწევნით სკრუპულოზურად იცავდნენ ადეკვატურ მონოთერაპიულ/პოლითერაპიულ მკურნალობის რეჟიმს, კვლავ უგრძელდებოდათ ეპილეფსიური გულყრები.

ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის გავრცელება მერყეობს ქვეყნებისა და მათი ეკონომიკური მდგომარეობების მიხედვით. მაღალი ეკონომიკური განვითარების ქვეყნებში, სადაც საკმაოდ მაღალი ხარისხით ხორციელდება ეპილეფსიის დიაგნოსტიკის, მართვისა და მკურნალობის პროცესი, ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტობის მაჩვენებელი დაბალია. განვითარებად და დაბალი ეკონომიკური განვითარების ქვეყნებში აღნიშნული მაჩვენებელი საკმაოდ მაღალია. ზოგადად, მიჩნეულია, რომ ეპილეფსიის მქონე პაციენტთა 20-40% ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმის არსებობის/განვითარების კანდიდატია (Sander GW., 1993; Jallon et al., 2004; Kwan et al., 2000; Sillanpaa et al., 1998). ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის გავრცელების ასეთივე მაჩვენებელი დადასტურდა ჩვენს კვლევაშიც. გამოვლინდა, რომ საქართველოში, ეპილეფსიის მქონე პოპულაციაში, ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების გავრცელება 25%-ია, რაც ნიშნავს, რომ ქვეყანაში არსებული კრუნჩხვის საწინააღმდეგო ფარმაკოლოგიური არსენალის ადეკვატურად გამოყენების შემთხვევაში, ყოველი 1000 ეპილეფსიის მქონე პაციენტიდან, საშუალოდ, 250 შემთხვევაში ძალზე რთული ან შეუძლებელი იქნება ეპილეფსიური გულყრების შეწყვეტა. თუ ამ მონაცემს გავავრცობთ ქვეყანაში მცხოვრებ, სულ მცირე, 40 000 აქტიური ეპილეფსიის მქონე პოპულაციაზე (Lomidze et al., 2012), მაშინ მივიღებთ, რომ ადეკვატური ანტიკონვულსიური მკურნალობის მიუხედავად, 10 000-მდე ეპილეფსიის მქონე ადამიანი, ვერ მიიღებს დადებით თერაპიულ ეფექტს და ფარმაკოთერაპიული მეთოდით გულყრების შეწყვეტისა და გაჯანმრთელების შანსი პრაქტიკულად არ ექნება. აღნიშნული მაჩვენებელი არ არის გამონაკლისი მხოლოდ ჩვენი

ქვეყნისთვის, იგი სრულ თანხვედრაშია საერთაშორისო კვლევებით მიღებულ მონაცემებთან (Engel et al., 2003; Mohanraj & Brodie, 2006; Sander 1993; Jallon 2004 Kwan et al., 2000).

მრავალი კვლევით დადგენილია, რომ ფარმაკორეზისტენტობის შემთხვევები იშვიათად გვხვდება გენერალიზებული ეპილეფსიების დროს და ფრე-ის მქონე პაციენტების უმეტესობას ფოკალური გულყრები აღენიშნება (Kwan et al., 2000; Jallon 2004; Pati et al., 2010; Picot et al., 2008; Faught 2004). საერთაშორისო კვლევების უმრავლესობის მიხედვით ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების დროს ფოკალური და გენერალიზებული სინდრომების დაახლოებითი თანაფარდობაა 3:1 (Faught 2004; Pati et al., 2010). სხვა ავტორების მიხედვით კი, გენერალიზებული ეპილეფსიების წილი, შესაძლოა, უფრო დაბალიც იყოს (7-დან 25%-მდე) (Faught et al., 2004). ჩვენ კვლევაში ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების შემთხვევათა 94%-ში ფოკალური გულყრების არსებობა დაფიქსირდა და მხოლოდ 6%-ში გამოვლინდა გენერალიზებული გულყრები. მიღებული შედეგები რამდენადმე განსხვავდება ლიტერატურული მონაცემების დიდი ნაწილისგან, თუმცა, სხვა პარამეტრების მიხედვით თანხვედრაშია საყოველთაოდ მიღებულ მონაცემებთან. აღსანიშნავია, რომ ეპილეფსიების ეპიდემიოლოგიური მაჩვენებლების ასეთი კულტურალური თავისებურებები საქართველოში წარმოებულ ადრინდელ კვლევებშიც იყო გამოვლენილი. კერძოდ, ფოკალური და გენერალიზებული ეპილეფსიების გავრცელება (89% და 11% შესაბამისად) (Lomidze et al., 2012;) განსხვავდებოდა საერთაშორისო კვლევებით მიღებული მაჩვენებლებისგან, სადაც ეპილეფსიის გენერალიზებული ფორმები წარმოდგენილია შემთხვევათა 20-40%-ში (Picot et al., 2008).

ავტორთა უმეტესობის მიერ ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების განვითარების ერთ-ერთ ძირითად რისკ ფაქტორად მიჩნეულია სტრუქტურულ-მეტაბოლური (სიმპტომური) და უცნობი ეტიოლოგიის (კრიპტოგენული) ფოკალური ეპილეფსიის არსებობა. ჩვენი კვლევის მიხედვით ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პირების 2/3-ზე მეტს მაგნიტურ რეზონანსული კვლევით სტრუქტურული პათოლოგია გამოუვლინდა. თუმცა ჩვენმა კვლევამ ამ მაჩვენებლის მიხედვით საკონტროლო ჯგუფთან სარწმუნო განსხვავება ვერ გამოავლინა, კერძოდ წამალმოერაგირე პაციენტების თითქმის ამდენივე წილს (62%) მრგ კვლევით პათოლოგია დაუდასტურდა. საერთაშორისო მონაცემებთან შედარებით ჩვენ შემთხვევაში გამოვლენილი ასეთი განსხვავება, შესაძლოა, განპირობებული იყოს

სხვადასხვა სპეციალისტების მიერ მრგ კვლევის მონაცემების განსხვავებული შეფასებებისა და ინტერპრეტაციის მიზეზით.

ჩვენი კვლევის მიხედვით, მრგ-პოზიტიურ პაციენტებში მულტილობური დაზიანება (ეპილეფსიური ფოკუსის ლოკალიზაცია რამდენიმე წილი) თითქმის ორჯერ უფრო ხშირად ვიზუალიზდებოდა ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის შემთხვევებში ვიდრე არარეზისტენტულ პირებში (30% და 16% შესაბამისად)( $p=0.023$ ). ისევე როგორც პათოლოგიური კერის ლოკალიზაცია შუბლის წილში თითქმის ორჯერ უფრო ხშირი იყო ფარმაკორეზისტენტულ პაციენტებში ვიდრე ფარმაკოსენსიტიურ პირებში (26% და 11% შესაბამისად). მაშინ, როდესაც ლიტერატურული წყაროები მრგ-პოზიტიური ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიური გულყრების შემთხვევებში უფრო ხშირად საფეთქლის წილის დაზიანების არსებობაზე მიუთითებენ (Pohlmann-Eden et al., 2013).

თავის ტვინის ზოგიერთი სტრუქტურული პათოლოგია, როგორცაა ჰიპოკამპის სკლეროზი და ქერქული განვითარების მალფორმაციები, აღიარებულია ფარმაკორეზისტენტობის არსებობის ან ჩამოყალიბების ყველაზე მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორებად (Semah et al., 1998). აღნიშნულის მსგავსად, ჩვენ შემთხვევებშიც, არარეზისტენტულ ეპილეფსიებთან შედარებით ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების მქონე პაციენტებს სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირად აღინიშნებოდათ მეზიალური ტემპორალური სკლეროზი (18% და 5% შესაბამისად) ( $p=0.002$ ), ქერქული განვითარების მალფორმაციები (8% და 2% შესაბამისად) ( $p=0.03$ ) და ფოკალური ქერქული დისპლაზიები (7% და 1% შესაბამისად) ( $p=0.02$ ). ამდენად, აღნიშნული მაჩვენებლის მიხედვით, ჩვენი კვლევის მონაცემები სრულ თანხვედრაში იყო საერთაშორისო კვლევების მონაცემებთან.

ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების განვითარების ასევე ერთ-ერთ მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორად მიჩნევენ ეპილეფსიის გამოვლენისთანავე, ჯერ კიდევ ანტიკონვულსიური მკურნალობის დაწყებამდე, დაავადების მიმდინარეობას ხშირი გულყრებით (Mohanraj and Brodie, 2006). ამ მონაცემთა მსგავსად, ჩვენი კვლევის მიხედვით გამოვლინდა, რომ ფარმაკორეზისტენტობა მნიშვნელოვნადაა ასოცირებული გულყრების სიხშირესთან დაავადების მანიფესტაციის პირველი ორი წლის მანძილზე და სამჯერ მეტად უვითარდება ხშირი გულყრების მქონე პაციენტებს (63%) ვიდრე მათ, ვისაც შეტევების სიხშირე თვეში სამს არ აღემატება (19%,  $p<0.001$ ).



ავტორთა დიდი ნაწილი მიიჩნევს, რომ ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტული ფორმების განვითარების მნიშვნელოვანი პროგნოზული ფაქტორებია ეპილეფსიის ოჯახური შემთხვევები, ისევე, როგორც ანამნეზში ქალა-ტვინის ტრავმების არსებობა (Hitiris et al., 2007; Sillanpaa et al., 1993). ჩვენს კვლევაში, ამ მონაცემებისაგან განსხვავებით, ასეთი მნიშვნელოვანი ურთიერთგეგმვის ფენომენი არ გამოვლინდა: ფარმაკორეზისტენტობის არსებობა/ჩამოყალიბება ნაკლებად იყო დამოკიდებული ეპილეფსიის ოჯახური ანამნეზზე და ანამნეზში თავის ტვინის ტრავმის არსებობაზე (როგორც ეპილეფსიის ეტიოლოგიური ფაქტორი); პირიქით, ქალა-ტვინის ტრავმის შემთხვევები ოდნავ უფრო მეტი იყო ფარმაკოსენსიტიურ პირებში, ვიდრე ფარმაკორეზისტენტულ პაციენტებში (7% და 4% შესაბამისად), თუმცა, ეს მონაცემები არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო.

საერთაშორისო კვლევების გარკვეული ნაწილი, ეპილეფსიის ფარმაკორეზისტენტული მიმდინარეობის ერთ-ერთ პრედიქტორად ანამნეზში პერინატალური დაზიანების არსებობასაც აღნიშნავს (Tripathi et al., 2011), რაც ჩვენი კვლევიტაც დადასტურდა. კერძოდ, ჩვენ შემთხვევაში, ფრე-ის მქონე პაციენტებს ანამნეზში მნიშვნელოვნად უფრო ხშირად აღენიშნებოდათ პერინატალური პათოლოგია ვიდრე საკონტროლო ჯგუფის ცდის პირებს (23% და 13% შესაბამისად) ( $p=0.043$ ). ისევე როგორც ფებრილური გულყრები ანამნეზში თითქმის ორჯერ უფრო ხშირად ვლინდებოდა ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების მქონე პაციენტებში ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (21% და 12% შესაბამისად) ( $p=0.052$ ). თუმცა, ამ ეტაპზე, სავარაუდოდ, მასალის მცირერიცხოვნობის გამო ვერ მოხერხდა ფებრილური გულყრების სტატისტიკურად მყარი პროგნოზული ღირებულების დადასტურება. მაშინ, როდესაც საერთაშორისო კვლევები ფარმაკორეზისტენტობის ერთ-ერთ რისკ-ფაქტორად ფებრილურ გულყრებს ასახელებს (Hitiris et al., 2007).

რიგი კვლევების მიხედვით ნანახია, რომ სხვადასხვა (ერთზე მეტი) ტიპის გულყრის არსებობა ეპილეფსიის დროს, წამალდაუმორჩილებლობის განვითარების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრედიქტორია (Steffenburg et al., 1998; Pati et al., 2010; Okuma & Kumashiro, 1981); ასეთივე შედეგი ჩვენს კვლევაშიც დაფიქსირდა, სადაც ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტებს უფრო ხშირად აღენიშნებოდათ სხვადასხვა ტიპის გულყრები, ვიდრე ფარმაკოსენსიტიური ეპილეფსიის მქონე პირებს (81% და 63% შესაბამისად) ( $p=0.002$ ).

ასევე ცნობილია, რომ გულყრების მედიკამენტური თერაპიის მიმართ დამორჩილების შანსი მეტია იმ პაციენტებში, რომელთაც მხოლოდ ერთი ტიპის –

არაკრუნჩხვითი ფოკალური გულყრები აქვთ, ვიდრე იმ პირებში, რომელთაც არაკრუნჩხვითი ფოკალური გულყრებთან ერთად აღენიშნებათ ტონურ-კლონური კრუნჩხვითი გულყრებიც (Okuma & Kumashiro, 1981). ჩვენი კვლევაშიც მსგავსი შედეგი გამოავლინა: ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების შემთხვევებში პაციენტებს არაკრუნჩხვითი გულყრებთან ერთად უფრო ხშირად ჰქონდათ კონველსიური (კონველსიურის და არაკონველსიური) გულყრებიც ვიდრე წამალმორეაგირე პაციენტებს (82% და 65% შესაბამისად) ( $p=0.014$ ).

ასევე დადგენილია, რომ მედიკამენტური თერაპიისადმი დამორჩილების მნიშვნელოვანი პროგნოზული მარკერია ელექტროენცეფალოგრაფიული კვლევის მონაცემები და რიგი ელექტროგრაფიული ცვლილებებისა, კერძოდ: სტანდარტული ეგ-ზე ელექტრული აქტივობის შენელების მყარი ფოკუსის არსებობა (Steffenburg et al., 1998; Berg et al., 2001) და ფოკალური ეპილეფტიფორმული ცვლილებების მაღალი სიხშირით დაფიქსირება (Ko & Holmes 1999) უფრო ხშირად არის ასოცირებული ფარმაკორეზისტენტობასთან. ამ მონაცემთა მსგავსად, ჩვენი კვლევის მიხედვითაც სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება გამოვლინდა ფრე-ის და არარეზისტენტულ ჯგუფებს შორის ეგ მონაცემების მიხედვით - სტანდარტული ეგ კვლევით ეპილეფსიური აქტივობა უფრო ხშირად უვლინდებოდა ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტებს (94% შედარებით 76%,  $p=0.001$ ).

ფარმაკორეზისტენტობის არსებობის/ჩამოყალიბების ფენომენი, ჩვენი კვლევის მონაცემების მიხედვით ნაკლებად იყო დამოკიდებული ისეთ ცვლადზე, როგორცაა პაციენტის სქესი, რაც შესაბამისობაშია ლიტერატურულ მონაცემებთან (Hitiris et al., 2007).

აღნიშნული საპირისპიროდ, მნიშვნელოვან პროგნოზულ მარკერს წარმოადგენს კრუნჩხვის საწინააღმდეგო თერაპიის ფორმა. როგორც ცნობილია, ეპილეფსიის ადეკვატური მკურნალობის შემთხვევაში მონოთერაპიულ ანტიკონველსიურ მკურნალობასთან ერთად, საჭიროების შემთხვევაში, გამოიყენება რაციონალური პოლითერაპიული მკურნალობა ფარმაკოსენსენსიტიური ეპილეფსიების თითქმის 40-50%-ში (Brodie & Kwan 2001; Leppik 2000). ჩვენი კვლევის შედეგებით გამოვლინდა, რომ პოლითერაპიულ რეჟიმზე იმყოფებოდა წამალდაქვემდებარებული ეპილეფსიების მქონე პაციენტთა მხოლოდ 12%, მაშინ როდესაც, ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიების მქონე პაციენტთა 90% დებულობდა

ერთდროულად ორ ან მეტ ანტიკონვულსანტს. აქედან გამომდინარე, ჩვენ კვლევაში, პოლითერაპია 8-ჯერ უფრო ხშირად გამოიყენებოდა ფარმაცორებისტენტული ეპილეფსიების შემთხვევებში ( $p < 0.001$ ), რაც, კიდევ ერთხელ სტატისტიკურად სარწმუნოდ ადასტურებს ფარმაცორებისტენტული ეპილეფსიების ეკონომიკური ტვირთის მნიშვნელოვან სიმძიმეს ფარმაცოსენსიტიურ ეპილეფსიებთან შედარებით. დღეისათვის ჯერ კიდევ არ არსებობს ფრე-ს მკურნალობაში ამა თუ იმ ანტიკონვულსანტის უპირატესობის დამადასტურებელი მაღალი სარწმუნოების მონაცემები. ავტორთა უმეტესობა ვერ ადასტურებს რომელიმე ანტიკონვულსანტის (გაბაპენტინი GBP, ლამოტრიჯინი LTG, თიაგაბინი TGB, ტოპირამატი TPM, ვიგაბატრინი VGB, ზონისამიდი ZNS) ცალსახა უპირატესობას ფრე-ის დროს (Marson et al., 1997; Marson et al., 1996; Shorvon 2004). მხოლოდ ერთეული კვლევები იძლევა მინიშნებას იმის შესახებ, რომ ფრე-ს დროს ლევეტირაცეტამი (LEV) უფრო ეფექტურია ვიდრე გაბაპენტინი და ლამოტრიჯინი (Ottoul et al. 2005).

ახალი თაობის ანტიკონვულსანტებიდან (ოქსკარბაზეპინი OXC, ეთოსუქსიმიდი ETS, ლაკოზამიდი LCM, პრეგაბალინი PGB, LTG, TPM, GBP, LEV, TGB, ZNS,) ფრე-ის მკურნალობაში ყველაზე ეფექტურია ტოპირამატი და ლევეტირაცეტამი, მაგრამ ტოპირამატს, ისევე, როგორც ოქსკარბაზეპინს, საკმაოდ საყურადღებო გვერდითი ეფექტები აქვს (Lhatoo et al., 2000; Depondt et al., 2006; Bootsma et al., 2008). ამ მხრივ ყველაზე კარგი ამტანობით გაბაპენტინი და ლევეტირაცეტამი ხასიათდება (Bootsma et al., 2004; Cho et al. 2009). მიუხედავად იმისა რომ ახალი ანტიკონვულსანტები დამატებითი თერაპიის რეჟიმში ორმაგი ბრმა პლაცებო-კონტროლის კვლევებით ფარმაცორებისტენტული გულყრების დროს საკმაოდ ეფექტურობას ავლენენ პლაცებოსთან შედარებით, მათი ეფექტურობა მაინც ჩამოუვარდება ძველი ანტიკონვულსანტების ეფექტურობას.

შედარებით ფართომასშტაბიანი კვლევებით გამოვლენილია, რომ ფრე-ის მკურნალობაში ახალი თაობის ენზიმმინდუცირებელი და არაენზიმმინდუცირებელი ანტიკონვულსანტების ეფექტურობა არ განსხვავდება ერთმანეთისგან (Beyenburg et al., 2012). სხვა კვლევების მიხედვით, ფრე-ს მკურნალობისას მონოთერაპიულ რეჟიმში საკმაოდ დაბალი ეფექტურობით ხასიათდება TGB, GBP, LCM, PGB, ETS, ZNS, OXC და LTG (Patomo et al., 2010). დამატებითი თერაპიის რეჟიმში საკმაოდ ეფექტური აღმოჩნდა LEV, TPM, LTG და GBP ხოლო ეფექტურობა-ამტანობის საუკეთესო ბალანსი გამოავლინა VPA, LEV და

GBP (Zaccara et al. 2006). რაც შეეხება კარბამაზეპინს (CBZ), კლინიკური პრაქტიკიდან ცნობილია, რომ იგი ხასიათდება ეფექტურობა-ამტანობის მახასიათებლების კარგი ბალანსით როგორც ხანმოკლე, ისე ხანგრძლივი გამოყენების პირობებში (Bodalia et. Al., 2013), ამიტომ იგი კვლავ ერთ-ერთ ძირითად ანტიკონვულსანტად რჩება ფრე-ის მკურნალობის პროცესში. თუმცა, გასათვალისწინებელია კარბამაზეპინის გვერდითი ეფექტებიც, რომელიც მნიშვნელოვნად ზრდის წამლის აუტანლობასა და უშედეგობას.

აქედან გამომდინარე, არსებული მონაცემები ჯერ კიდევ არასაკმარისია ფრე-ს დროს წამლების შერჩევა/დანიშვნის თანმიმდევრობისა და მაღალი ხარისხის რეკომენდაციების მოსამზადებლად (NICE, 2012), ამიტომ, საჭიროა უფრო ფართომასშტაბიანი კვლევების წარმოება ფრე-ის თერაპიული მკურნალობის ეფექტური მეთოდოლოგიების შესამუშავებლად.

ჩვენს კვლევაში ანტიკონვულსანტების საშუალოდ ოთხი სახის სხვადასხვა კომბინაცია იყო ნაცადი ფრე-ის მქონე თითოეულ პაციენტთან. მონოთერაპიული რეჟიმების უმეტესი წილი წარმოდგენილი იყო ძველი თაობის ანტიკონვულსანტებით, როგორც ფარმაკორეზისტენტულ (CBZ - 47%, VPA - 21%, PB - 13%, LEV - 7% და LTG - 7%), ისე წამალდაქვემდებარებულ შემთხვევებში (CBZ - 50%, VPA-21%, PB - 8%, LEV - 10%, LTG - 1%). პოლითერაპიის შემთხვევაში ორივე ჯგუფში უხშირესად გამოიყენებოდა CBZ (ფარმაკორეზისტენტული და ფარმაკოსენსიტიური - 66% და 70%), VPA (ფარმაკორეზისტენტული და ფარმაკოსენსიტიური- 43% და 30%), LEV (ფარმაკორეზისტენტული და ფარმაკოსენსიტიური - 28% და 48%), PB (15% და 26%), LTG (24% და 15%). პოლითერაპიაში შედარებით იშვიათი იყო CZP-ისა (15% და 4%) და TPM-ის (15% და 0%) გამოყენების შემთხვევები. საერთაშორისო კვლევების მონაცემების მსგავსად, პოლითერაპიული მკურნალობისას ჩვენ შემთხვევაშიც ყველაზე ხშირად გამოიყენებოდა CBZ-ის კომბინაცია VPA-თან (ფრე-ის შემთხვევების 18%, საკონტროლო პირთა 22%) ან ლევეტირაცეტამთან (ფრე-ის 16%, წამალმორეაგირე პაციენტების 35%). ამდენად, ჩვენ შემთხვევაშიც ტრადიციული ძველი თაობის ანტიკონვულსანტები ავლენდნენ ეფექტურობისა და ამტანობის კარგ ბალანსს ისევე, როგორც დადასტურებულია მრავალრიცხოვანი კვლევებით (Bodalia et al., 2013), მაშინ, როდესაც ახალი და უახლესი თაობის ანტიკონვულსანტების უპირატესობები ჯერ კიდევ საბოლოოდ არაა დადასტურებული (Costa et al., 2011).

ჩვენი მონაცემების მიხედვით ჩატარდა იმ მაჩვენებლების მულტიფაქტორული ანალიზი, რომლებიც აღიარებულია ფარმაკორეზისტენტობის სტატისტიკურად სარწმუნო რისკ-ფაქტორებად და შეფასდა მათი ზეგავლენის მნიშვნელობა საქართველოში მცხოვრები ფრე-ს მქონე პირებში. კერძოდ, გაანალიზდა ისეთი ფენომენები, როგორიცაა ხშირი გულყრები დაავადების მანიფესტაციისას, პერინატალური პათოლოგია ანამნეზში, მულტილობური დაზიანება მრგ-ზე, კონვულსიური გულყრების არსებობა, თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანება როგორც ეპილეფსიის ეტიოლოგია (ჰიპოკამპის სკლეროზი, ქერქული განვითარების მალფორმაციები, ფოკალური ქერქული დისპლაზიები), ეგგ-ზე ეპილეფსიური აქტივობის არსებობა და პოლითერაპიული მკურნალობა შეფასების მომენტისთვის. მულტივარიაციული ლოგისტიკური რეგრესიის მიხედვით გაანალიზების საფუძველზე ფრე-ს არსებობა/ჩამოყალიბებაში დამოუკიდებელი პრედიქტორული ღირებულება გამოუვლინდა ოთხს ფაქტორს: ხშირი გულყრები დაავადების მანიფესტაციის პირველი ორი წლის მანძილზე, ერთზე მეტი ტიპის გულყრის არსებობა, მკურნალობის პოლითერაპიული რეჟიმი და სტანდარტულ ეგგ-ზე ეპილეფსიური აქტივობის არსებობა. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ეპილეფსიის მქონე პირებისთვის ოთხივე ფაქტორის არსებობის შემთხვევაში ფარმაკორეზისტენტობის განვითარების ალბათობა 0.98-ია. ასეთ შემთხვევებში კი აუცილებელია მკურნალობის ისეთი ეფექტური მეთოდების განხილვა, როგორიცაა ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის შესაძლებლობის შეფასება.

### **ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის ნეიროქირურგიული მკურნალობისთვის შესაბამისი კანდიდატების შერჩევა**

კვლევის ერთ-ერთი მიზანი იყო საერთაშორისო გამოცდილების მიხედვით ფრე-ს მქონე პაციენტების ქირურგიული მკურნალობისთვის შესაფერისი კანდიდატების შესარჩევი აუცილებელი კვლევების ფორმატის შემუშავება და ეპილეფსიის პრე-ქირურგიული შეფასების არაინვაზიური პროტოკოლის შექმნა.

აღიარებული რეკომენდაციების მიხედვით, ყველა პაციენტი, რომელსაც აღენიშნება უნარშემზღუდავი ფოკალური გულყრები, ან სადაც პირველი რიგის ანტიკონვულსანტებით მკურნალობის მცდელობები ეფექტს არ იძლევა, პაციენტი აუცილებლად უნდა იქნას გაგზავნილი ეპილეფსიის სპეციალიზებულ ცენტრში დაავადების მულტიდისციპლინური მართვისა და ქირურგიული მკურნალობის შესაძლებლობის შესაფასებლად (AAN, 2014; Engel et al., 2003; EFNS, 2000).

აღნიშნული რეკომენდაციების მოთხოვნებისა და საერთაშორისო გამოცდილების მიუხედავად, განვითარებული ეკონომიკის ქვეყნებშიც კი ქირურგიისთვის ვალიდური კანდიდატების შერჩევა-შეფასების დაყოვნება, საშუალოდ 20 წელს აღწევს (Spencer et al., 2005; Gilliam et al., 2000; Wiebe et al. 2001; Choi et al. 2008).

რეკომენდაციების მიხედვით, ეპილეფსიის პრექტირული შეფასების პროცესში აუცილებელია ისეთი ფაქტორების განხილვა, რომელთა არსებობა მნიშვნელოვნად ზემოქმედებს ოპერაციის წარმატებულ გამოსავალზე. კერძოდ, ცნობილია, რომ ოპერაციული ჩარევის წარმატების შანსი განსაკუთრებით მაღალია საფეთქლის წილის ეპილეფსიების, კერძოდ კი ჰიპოკამპის სკლეროზის მიზეზით გამოწვეული ეპილეფსიური გულყრების დროს. აღნიშნულ შემთხვევაში ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ გულყრების შეწყვეტის ალბათობა 85%-ს აღწევს (Harkness 2006). ასეთ დროს გულყრების შეწყვეტის მიზნით საკმაოდ ეფექტური გამოსავალი მიიღწევა ნებისმიერი ტიპის რეზექციული ქირურგიის მეთოდით (Olivier, 1992; Silbergeld et al., 1993; Spencer et al., 1984), კერძოდ, სელექციური ტრანსსილივიური (Engel 2003), სუბტემპორალური (Berg 1998) ან ტრანსკორტიკული (Vickrey 1995) ამიგდალოჰიპოკამპექტიმით, ან წინა ტემპორალური ლობექტომით.

ზოგიერთი ავტორი პათანატომიურად დადასტურებული მეზიალური ტემპორალური სკლეროზისა და მხოლოდ ფოკალური ეპილეფსიური გულყრების თანაარსებობის დროს ოპერაციული მკურნალობის ეფექტურ გამოსავალსა და გულყრების კონტროლის მიღწევის შესაძლებლობას გვაწვდის შემთხვევათა 90%-ში (Berg 1998). ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის ეფექტური გამოსავლის პრედიქტორებად ასევე მიიჩნევა ჰიპოკამპის სკლეროზი, რომელიც ასოცირებულია წინა საფეთქელში აღმოცენებულ ინტერიქტურ ეპილეფსიურ განტვირთვებთან; წარმატებული ოპერაციის მიმანიშნებელ ფაქტორებად მიიჩნევა გენერალიზებული გულყრების არარსებობა ოპერაციამდელ პერიოდში და პოსტოპერაციულად პირველი კვირის განმავლობაში (McIntosh et al 2001). ამასთან, ავტორები მიუთითებენ, რომ თუ ვლინდება ცალმხრივი ჰიპოკამპის სკლეროზი და ინტერიქტური ეპილეფსიური განტვირთვების თანხვედრა თავის ტვინის სტრუქტურულ დაზიანებასთან, მაშინ ოპერაციული მკურნალობის წარმატების შანსი 94%-მდე იზრდება (Radhakrishnan et al., 1998).

ჩვენ შემთხვევაში, ფრე-ს მქონე პაციენტების 18%-ს (n=15) გამოუვლინდა ჰიპოკამპის სკლეროზი. ამასთან აღნიშნული სტრუქტურული დაზიანება, ისევე,

როგორც საერთაშორისო კვლევებშია აღწერილი, სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირი იყო ფრე-ის დროს ვიდრე წამალდაქვემდებარებული ეპილეფსიების შემთხვევებში (18% და 5% შესაბამისად)( $p=0.002$ ). რაც შეეხება ქერქული განვითარების მალფორმაციებს, ლიტერატურულ მონაცემებთან შედარებით, ჩვენ შემთხვევაში ფრე-ის დროს მათი გაგრძელება შედარებით დაბალი იყო (8%). საერთაშორისო ექსპერტების აზრით, კორტიკული დისპლაზიების გამოვლენის დაბალი მაჩვენებლები რამდენიმე ფაქტორით შეიძლება აიხსნას: ეპილეფსიის დროს თავის ტვინის მრგ კვლევები ტარდება დაბალი მგრძობელობის აპარატით, კვლევის დროს არ იყენებენ ეპილეფსიის პროტოკოლს ან კვლევას ატარებს სპეციალისტი, რომელიც არ არის ეპილეფსიის მულტიდისციპლინური დიაგნოსტიკის გუნდის წევრი (Gaillard et al., 2011; Elger et al., 2008).

მრგ-კვლევით დადასტურებული სტრუქტურული ცვლილების (მეზიალური სკლეროზის, ქერქული მალფორმაციები, სხვა) შემთხვევებიდან 15 მათგანში (18%) გამოვლინდა თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანებისა და ინტერიქტური ეპილეფსიური ფენომენების თანხვედრა, რაც ავტორთა მონაცემების მიხედვით, ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის შემთხვევაში ერთ-ერთ ოპტიმისტურ მაგრამ არასაკმარის პრედიქტორად ითვლება.

საერთაშორისო ექსპერტები ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის გამოსავლის პრედიქციისთვის აქტიურად განიხილავენ სხვა ფაქტორებსაც.

**გულყრების სემიოლოგია:** კვლევებით დადგენილია, რომ პაციენტებს, რომლებსაც აღენიშნებათ საფეთქლის უკანა წილის ან კეფის წილის ეპილეფსიები და გულყრის სემიოლოგია ურთიერთთანხვედრაშია მრგ მონაცემებთან, პოსტოპერაციული განკურნების მოსალოდნელი აღბათობა 74%-ია. მაგრამ, თუ გულყრის სემიოლოგიით შეუძლებელია ეპილეფსიური კერის ლოკალიზაციისა და ლატერალიზაციის შეფასება, ოპერაციის შემდეგ გულყრების რეციდივის შანსი 87%-ია (Engel et al., 1994).

**გულყრების ეტიოლოგია:** ზოგადად, მრგ პათოლოგიის ვიზუალიზაცია კარგი პოსტოპერაციული გამოსავლის პრედიქტორია. საფეთქლის წილზე ქირურგიული ჩარევის შემთხვევაში გულყრების კუპირება მიიღწევა მრგ-პოზიტიური შემთხვევების 62-80%-ში, ხოლო მრგ-ნეგატიური შემთხვევების 36%-ში (Berkovic et al., 1995). სხვა ავტორების მიხედვით მრგ-ნეგატიურ შემთხვევებში კარგი გამოსავალი მიიღწევა საფეთქლის ეპილეფსიების 41-65%-ში (Sylaja et al., 2004; Radhakrishnan et al., 1998; Bell et al., 2009; Holmes et al., 2000) და

ექსტრატემპორალური ეპილეფსიის 29-56%-ში (Bien et al., 2009; Jeha et al., 2007; Chapman et al., 2005; Mosewich et al., 2000; Smith et al., 1997; Téllez-Zenteno et al., 2010; Ferrier et al., 1999; Jeha et al., 2006; Stavem et al., 2004; Wieshmann et al., 2008). დადგენილია, რომ პოსტოპერაციული რემისია 2.5-ჯერ უფრო ხშირია დაზიანებული კერის ნეიროგამოსახვითი ტექნიკით გამოვლენის ან ჰისტოპათოლოგიურად აღმოჩენის შემთხვევებში (José et al., 2010). ეპილეფსიები, რომელთა ეტიოლოგიური ფაქტორიც მეზიალური ტემპორალური სკლეროზი, გლიური სიმსივნე ან თანდაყოლილი ქერქული მალფორმაციებია, ქირურგიულად განკურნებად ეპილეფსიურ სინდრომებს წარმოადგენს (Engel, 1996). ქირურგიული მკურნალობა შესანიშნავი გამოსავალით ხასიათდება ჰიპოკამპის სკლეროზით განპირობებული ფრე-ის შემთხვევებში (Philippon et al., 2004; Adam et al., 1997; Lehericy et al., 1997; Philippon et al., 1994; de Tisi et al., 2011). ზოგიერთი ავტორი კი ჰიპოკამპური სკლეროზის ქირურგიულ მკურნალობაზე უფრო ეფექტურ გამოსავალს აღწერს რიგი ქერქული დაზიანებების ქირურგიული მკურნალობის შემთხვევებში (მაგ. DNET, განგლიოგლიომა) (Wieser et al., 2003; Hennessy et al., 2001; Hennessy et al., 2001; Wieser et al., 2004). ამდენად, საერთაშორისო კვლევებისა და პრაქტიკული გამოცდილების მიხედვით, ფრე-ის დროს განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება გულყრების ეტიოლოგიური ფაქტორებისა და თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანების აღმოჩენას, რომელიც მნიშვნელოვანი პრედიქტორია მკურნალობის გამოსავლის განსასაზღვრად.

ჩვენი კვლევით, თავის ტვინის ესათუის სტრუქტურული დაზიანება მრგ-კვლევით გამოვლინდა ფრე-ს მქონე პაციენტთა 69%-ში, ხოლო წამაღმდებარებული ეპილეფსიების მქონე პაციენტთა 62%-ში. ე.ი. მრგ-მონაცემების მიხედვით, ჩვენმა კვლევამ ვერ გამოავლინა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება აღნიშნულ ორ ჯგუფს შორის, რაც, სავარაუდოდ, არ უნდა ასახავდეს სინამდვილეს და მიუთითებს ჩვენს ქვეყანაში ეპილეფსიის მქონე პაციენტებისთვის სპეციფიკური მრგ-კვლევის სპეციფიკის დანერგვის აუცილებლობაზე. შესაბამისად, მრგ კვლევით რაიმე დაზიანების აღმოჩენა (ეპილეფტოგენურ კერასთან ელექტროფიზიოლოგიური ან სემიოლოგიური კორელაციის გარეშე) არ წარმოადგენს ფრე-ს განვითარების დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს.

**ეგ კვლევის მონაცემები:** ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის გამოსავლის შესაფასებლად მნიშვნელოვან კრიტერიუმს წარმოადგენს ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემები. ეპილეფსიის პრე-ქირურგიული შეფასებისას ხანგრძლივი ვიდეო-ეგ მონიტორინგი აუცილებელი კვლევაა, რომლის



საფუძველზეც ისახლება ქირურგიული მკურნალობის შესაძლებლობა, დამატებითი კვლევები და გამოსავალი. საერთაშორისო კვლევების მიხედვით კარგ პოსტოპერაციულ გამოსავალთან ასოცირდება ეგგ-მონაცემები, სადაც არ ფიქსირდება გენერალიზებული განტვირთვები, მაგრამ ვლინდება ერთი მკვეთრად ლოკალიზებული ეპილეფსიური ფოკუსი. საფეთქლის ეპილეფსიის დროს საფეთქლისმიერი ფოკუსის იდენტიფიკაციის მიზნით მაღალი სენსიტიური ღირებულება გააჩნია ელექტრული აქტივობის შენელების მყარი ფოკუსის არსებობას (Cascino et al., 1996). ეგგ-ზე დიფუზური ცვლილებების არსებობა კი პოსტოპერაციული არასახარბიელო პროგნოზის მარკერია.

არაინვაზიური კვლევებიდან საფეთქლის ეპილეფსიების მრგ-ნეგატიურ შემთხვევებში გულყრების კუპირების ან გაიშვიათების ერთადერთ დადებით პრედიქტორს იქტურ ეგგ-ზე ჩანაწერის დაწეებისთანავე აღმოცენებული რიტმული ტემპორალური თეტა აქტივობა წარმოადგენს (William et al., 2008; Yun et al., 2006; Holmes et al., 2000). ასევე მნიშვნელოვანი პრედიქტორული ღირებულება გააჩნია ინტერიქტულ ლოკალიზებულ ეგგ განტვირთვებს მრგ-ნეგატიური ექსტრატემპორალური ეპილეფსიების შემთხვევებში (Noe et al., 2013; Burkholder et al., 2014). ავტორთა ერთი ჯგუფის აზრით, სტანდარტულ ეგგ-ზე გამოვლენილი ლატერალიზებული ინტერიქტური ეპილეფსიური განტვირთვები მაღალი ალბათობით მიუთითებს ეპილეფტოგენურ ფოკუსზე, რომელიც ხშირად ასოცირდება პოსტოპერაციული პერიოდიდან ერთი წლის მანძილზე გულყრების კუპირებასთან (Dolezalová et al., 2014; Dworetzky et al., 2011).

ჩვენი კვლევის მიმდინარეობის პროცესში პაციენტებს ჩაუტარდათ სტანდარტული ეგგ-კვლევები ხოლო ხანგრძლივი ვიდეო-ეგგ მონიტორინგი არ შესრულებულა (იმ პერიოდისთვის აღნიშნული მომსახურების არარსებობის გამო). მიუხედავად ამისა, სტანდარტული ეგგ-კვლევის მონაცემთა ანალიზით გამოვლინდა, რომ როგორც ფრე ისე ფარმაკოსენსიტიური ეპილეფსიების მქონე პაციენტების ძირითად უმრავლესობას (98% და 96% შესაბამისად) ეგგ-ზე აღენიშნება სხვადასხვა სახის პათოლოგიური პატერნები. ამასთან, ეპილეფსიური აქტივობის გამოვლენა სტატისტიკურად სარწმუნოდ უფრო ხშირია ფრე-ის დროს (94%) ვიდრე ეპილეფსიის ფარმაკოსენსიტიურ შემთხვევებში (76%) ( $p=0.001$ ).

ფრე-ის შემთხვევებში, მკვეთრად დიფერენცირებული ფოკალური ეპილეფსიური ეგგ-აქტივობა ვლინდებოდა საფეთქლის (27%), შუბლისა (25%) და თხემის (10%) წილებში; შემთხვევათა 38%-ში რთული იყო ერთ-ერთი რომელიმე კონკრეტული

ეპილევსიური ეგ-ფოკუსის დიფერენცირება და ეს შემთხვევები, ეპილევსიური ფოკუსის ზუსტად განსაზღვრის მიზნით საჭიროებდნენ დამატებით კვლევებს.

**ლოკალიზაცია:** ეპილევსიის ქირურგიული მკურნალობის გამოსავალი მნიშვნელოვნადაა ასოცირებული ეპილევსიური კერის და, შესაბამისად, თავის ტვინის სარეზექციო არის ლოკალიზაციასთან.

ფრ-ეპილევსიების დროს ქირურგიული ჩარევის უმეტესი წილი საფეთქლის წილის ეპილევსიებზე მოდის, მეორე ადგილს იკავებს შუბლის წილის ეპილევსიები - 6-30% (Janszky et al., 2000; Hosking, 2003).

სხვადასხვა წყაროებზე დაყრდნობით საფეთქლის წილის რეზექციის შემდეგ პაციენტების 55-70% სრულიად თავისუფლდება გულყრებისგან (Wiebe et al., 2001; Te'illez-Zenteno et al., 2005; Campos et al., 2000; Engel et al., 2003), ექსტრატემპორალური ეპილევსიების შემთხვევაში კი გულყრების რემისია ოპერაციის შემდეგ  $\approx$ 30-50%-ში მიიღება (კეფის და თხემის წილის ეპილევსიის დროს-46%, შუბლის წილის ეპილევსიებისას-საშუალოდ 27% (CI 9-80%). ექსტრატემპორალური ეპილევსიების დროს, ისე როგორც ტემპორალურის შემთხვევაში, ქირურგიული მკურნალობის გამოსავალზე ძირითად ზეგავლენას ახდენს გულყრების ეტიოლოგია, დაზიანებული კერის გამოვლენა ნეიროვიზუალიზაციური მეთოდით, სარეზექციო არის მოცულობა და ეპილევტოგენური ფოკუსის ლოკალიზაცია (Yun et al., 2006; McIntosh et al., 2012; Binder et al., 2009; Lehe et al., 2009; Elsharkawy et al. 2008; Boesebeck et al., 2007).

შუბლის წილის ეპილევსიების დროს კარგ პროგნოზულ მაჩვენებლებად მიიჩნევა მრგ-კვლევით გამოვლენილი დაზიანების კერის ან კარგად მოსაზღვრული სიმსივნური უბნის აღმოჩენა (Smith et al., 1997; Ferrier et al., 1999; Mosewich et al., 2000; Yun et al., 2006; Cascino et al., 1992; Kral et al., 2001), რომელიც თანხვედრაშია იქტურ ეგ-ზე გამოვლენილ ეპილევსიურ ფოკუსთან.

ტემპორალური ეპილევსიის დროს შორეული გამოსავალი (ოპერაციიდან 2 და 5 წლის შემდეგ) თითქმის ისეთივეა როგორც ოპერაციიდან პირველი ორი თვის განმავლობაში (Mathon et al., 2005; Armon et al., 1996; Te'illez-Zenteno et al. 2005; Wiebe et al., 2001; Wieser et al., 2003; Dupont et al., 2006; Hemb et al., 2013; Sastri et al., 2014).

ჰიპოკამპის სკლეროზის დროს ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ მინიმუმ ორ წლიანი უგულყრო პერიოდი მიიღწევა პაციენტების 62%-ში, ხოლო ხუთ წლიანი რემისია აღენიშნება პაციენტების 50%-ს. ქერქული არის დაზიანების დროს ქირურგიული მკურნალობა კიდევ უფრო წარმატებულია, რადგან გულყრების

კუპირების შანსი იზრდება, მაგ. DNET-ის და განგლიოგლიომის შემთხვევაში შესაბამისად 80%-მდე და 69%-მდე (Wieser et al., 2004; Hennessy et al., 2001; Hennessy et al., 2001).

ექსტრატემპორალური, კერძოდ, შუბლის წილის ეპილეფსიების დროს ხანგრძლივი პოსტოპერაციული გამოსავალი არამყარია და ქირურგიული ჩარევიდან 1 წლის შემდეგ შეტევები კუპირებული აქვს პაციენტთა ნახევარს (55,7%-ს), 3 წლის შემდეგ 45%-ს, 5 წლის შემდეგ კი 30%-ს (Jeha et al., 2007).

დროთა განმავლობაში ეფექტის შემცირება საფეთქლის ლობექტომიის შემდეგაცაა ნაჩიხი (Jeha et al., 2006; Yoon et al., 2003; McIntosh et al., 2004), მაგრამ გულყრების რეციდივი უფრო სწრაფად და მეტი სისშირით გვხვდება შუბლის წილის ქირურგიული ჩარევების დროს. შუბლის წილის ეპილეფსიის შემთხვევებში რეციდივის 80% აღმოცენდება ოპერაციიდან პირველ 6 თვეში და იშვიათია გვიანი რეციდივის შემთხვევები, მაშინ როდესაც საფეთქლის წილის ეპილეფსიების ქირურგიული მკურნალობის შემდეგ პირველ თვეებში რეციდივის შემთხვევები ფიქსირდება ნაოპერაციევ პაციენტთა მხოლოდ 50%-ში (Luders et al., 1994; Sperling et al., 1996; Foldvary et al., 2000).

ამრიგად შუბლის წილის ეპილეფსიების ქირურგიული მკურნალობის შემთხვევებში ხანგრძლივი რემისია მიიღწევა შემთხვევათა მხოლოდ 1/3-ში. პოსტოპერაციული რეციდივის კონტროლი ანტიკონვულსანტების აღდგენით მიიღწევა საფეთქლის წილის ეპილეფსიის შემთხვევების 60%-ში, ხოლო შუბლის წილის ეპილეფსიის 40%-ში (Bien et al., 2009; Schmidt et al., 2004; Schwartz et al., 2006).

**რეზექციის მოცულობა:** ასევე დადებითი გამოსავალის პრედიქტორია ეპილეფტოგენური ფოკუსის სრული რეზექცია. ამ შემთხვევაში ოპერაციიდან 1 წლის შემდეგ პაციენტების 81% გულყრებისგან თავისუფალია, 3 წლის შემდეგ - 66%, ნაწილობრივი რეზექციის დროს კი შესაბამისად 13% და 11% თავისუფლდება გულყრებისგან.

**ნეიროგამოსახვითი დაზიანების კერის სრული რეზექცია** ასევე კარგი პროგნოზული მარკერია (Janszky et al., 2000; Chung et al., 2005; Wennberg et al., 1999; Awad et al., 1991; Tassi et al., 2002; Urbach et al., 2002). თუმცა გასათვალისწინებელია, რომ რადიოლოგიურად ხილული კერის რეზექცია ყოველთვის არ არის საკმარისი, მაგალითად ქერქული განვითარების მალფორმაციის შემთხვევაში, სადაც ხილული კერა ხშირად მხოლოდ “აისბერგის პიკს” წარმოადგენს.

ლიტერატურული მონაცემების თანახმად ოპერაციული მკურნალობის არასახარბიელო პროგნოზის პრედიქტორებია

- გულყრების მაღალი სიხშირე ოპერაციამდელ პერიოდში (Sastri et al., 2014),
- მრგ კვლევით ეპილეფტოგენური ზონის არასაკმარისი ნეიროვიზუალიზაციური მონაცემები (მრგ ნეგატიური ფოკუსი, ქერქული დისპლაზია).
- ქერქული განვითარების მაღფორმაციის ლოკალიზაცია შუბლის წილში (Yun et al., 2006),
- ეპილეფტოგენური ზონის დიფუზური გავრცობა,
- მრგ კვლევით გამოვლენილი მულტილობური დაზიანების კერების არსებობა. ასეთ შემთხვევებში ოპერაცია წარუმატებელია (Cascino et al., 1994; Lorenzo et al., 1995) ან მხოლოდ 10-14%-შია ეფექტური (Swartz et al., 1998; Schramm et al., 2002).
- გამოსავალი ხშირ შემთხვევაში არასახარბიელოა ორმაგი პათოლოგიების შემთხვევაში, მაგ. მეზიალური სკლეროზი და ქერქული განვითარების მაღფორმაცია. ასეთ დროს მხოლოდ ექსტრაჰიპოკამპური დაზიანების კერის ან მხოლოდ მეზიალური ტემპორალური ფოკუსის რეზექციით შეტევების შეწყვეტის ალბათობა შესაბამისად 20 და 12 %-ია, ხოლო ერთდროულად ორივე კერის რეზექციის შემთხვევაში ეფექტური გამოსავალი შესაძლოა, შემთხვევათა 73%-ში გამოვლინდეს (Li et al., 1999).
- გენერალიზებული/არაფოკალური იქტური ეგ (Janszky et al., 2000); იქტური და ინტერიქტური ბილატერალური ეპილეფტიფორმული განტვირთვები (Hufnagel et al., 1994), ეგ-ზე ერთი ფოკუსის არარსებობა (Dodrill et al., 1986; Huber 1990)
- მეორადად გენერალიზებული გულყრების არსებობა (Duncan et al., 1987; Jensen 1976.), რაც ზოგი სხვა კვლევით არ დასტურდება (Guldvog et al., 1994; Bengzon et al., 1968).
- პოსტოპერაციულად მწვავე პერიოდში გულყრების აღმოცენება (Spencer et al., 2005; Luders 1996; Garcia et al., 1991; Salanova et al., 1996; Malla et al., 1998; Radhakrishnan et al., 2003).
- არასრული რეზექცია-ეპილეფტოგენური კერის ნაწილობრივი რეზექცია.
- პოსტოპერაციულად ეგ-ზე ეპილეფტიფორმული განტვირთვების არსებობა.

- ამდენად, მრგ, ეგვ და სემიოლოგიური მონაცემები, განსაკუთრებით კი მათი თანხვედრა ეპილეფტოგენური ფოკუსის განსაზღვრის პროცესში, უმნიშვნელოვანესია წარმატებული ქირურგიული მკურნალობისთვის (Ngugi et al., 2010). სამივე ფაქტორის თანხვედრის შემთხვევაში გულყრებისგან პოსტოპერაციულად გათავისუფლების შანსი ყველაზე მაღალია.

Engel – ის მიხედვით პოსტოპერაციულად გულყრების კარგი კონტროლი მიიღწევა შემთხვევების 2/3 – 3/4-ში (Engel 1996).

გულყრების კუპირების თვალსაზრისით წარმატების მიღწევა შემთხვევათა 75-95%-მდე მოსალოდნელია ვიდუო-ეგვ-მონიტორინგის ჩატარების გარეშე იმ შემთხვევაში, თუ არსებობს სტანდარტული კვლევების (ეგვ კვლევა, მრგ კვლევა, გულყრების სემიოლოგიური შეფასება) მონაცემების ურთიერთთანხვედრა.

იმ შემთხვევაში, თუ ერთსა და იმავე ეპილეფტოგენურ ფოკუსზე მიუთითებს გულყრების სემიოლოგია და ნეიროვიზუალიზაციის მონაცემები (კარგად შემოსაზღვრული ერთი ფოკუსი), წარმატების შანსი ასევე საკმაოდ მაღალია (74-75%).

ცხრილში №19 მოცემულია რეზექციული ქირურგიის გამოსავალი სხვადასხვა კვლევების მიხედვით:

**ცხრილი №19:** გულყრების გამოსავალი ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის რეზექციული ქირურგიის დროს სხვადასხვა კვლევების მიხედვით

ავტორი/წელი <sup>ა</sup>	პაციენტების რაოდენობა	კუპირება (%)	მაკულაცია (%)	შეკვლელი (%)	გახშირება (%)
1. საფეთქლის ეპილეფსია	813	534 (65)	232 (28)	47 (6)	-
Engel et al., 2012	14	11 (79)	3 (21)	-	-
Tanriverdi et al., 2008	100	57 (57)	43 (43)	-	-
Tezer et al., 2008	109	82 (75)	26 (24)	1 (1)	-
Al-Kaylani et al., 2007	133	63 (47)	64 (48)	6 (5)	-
Sindou et al., 2006	100	79 (79)	21 (21)	-	-
Clusman et al., 2002	321	227 (71)	60 (19)	34 (11)	-
Wiebe et al., 2001 <sup>ბ</sup>	36	15 (42)	15 (42)	6 (17)	-
2. საფეთქლისგარე ეპილეფსია	227	115 (50)	76 (33)	35 (15)	1 (0,04)
D'Argenzio et al., 2012	80	42 (53)	22 (28)	16 (20)	-
McIntosh et al., 2012	61	29 (48)	27 (44)	4 (7)	1 (2)
Binder et al., 2009	40	23 (58)	15 (38)	2 (5)	-
Lehe et al., 2009	24	15 (63)	4 (17)	5 (21)	-
Jeha et al., 2007	22	6 (27)	8 (36)	8 (36)	-
3. ჰემისფერექტომია	428	298 (70)	72 (17)	14 (3)	11 (3)
Moosa et al., 2013	183	120 (66)	32 (17)	7 (4)	11 (6)
Althausen et al., 2012	81	45 (56)	17 (20)	0	-
Schramm et al., 2012	27	22 (81)	5 (19)	0	-

Schramm et al., 2012	92	78 (85)	11 (12)	3 (3)	-
Caraballo et al., 2011	45	33 (73)	8 (18)	4 (9)	-

ა - კვლევები მინიმუმ I წლიანი დაკვირვებით

ბ - შედეგების კლასიფიცირება: Engel class I, Engel class IA-IB, ILAE class 1- ში.

გ - შედეგების კლასი: Engel class II-III, Engel class IC-IVA, ILAE class 2-4.

დ - შედეგების კლასი: Engel class IV, Engle class IVB, ILAE class 5.

ე - შედეგების კლასი: Engel class IVC, ILAE class 6.

აღნიშნული საერთაშორისო გამოცდილების გათვალისწინებით, კვლევის ფარგლებში გამოვლენილ იქნა ის შემთხვევები, სადაც ყველა ჩატარებული არაინვაზიური კვლევა თანხვედრაში იყო ეპილეფტოგენური ფოკუსის გამოვლენის თვალსაზრისით.

გულყრების სემიოლოგიური, თავის ტვინის მრგ, სტანდარტული სკალპური ეეგ და ნეიროფსიქოლოგიური კვლევის მონაცემები სრულად იყო თანხვედრილი 15 შემთხვევაში (18%) და ერთმნიშვნელოვნად მიუთითებდა გულყრის სავარაუდო საწყისის. მათგან 11 შემთხვევაში (73%) ეპილეფტოგენური ფოკუსი ლოკალიზებული იყო მედიალურად საფეთქელში და ნეიროვიზუალიზაციით მეზიალური სკლეროზი ვლიდებოდა, 3 პაციენტს (20%) გამოუვლინდა ფოკალური ქერქული დისპლაზია, ხოლო 1 (7%) შემთხვევაში დიაგნოსტირებული იყო ჰიპოთალამური ჰამარტომა.

26 მრგ-ნეგატიური შემთხვევიდან (ყველა შემთხვევის 31%) თანხვედრი მონაცემები გამოვლინდა გულყრის სემიოლოგიის და ეეგ მონაცემების მიხედვით 9 (36%) პაციენტში. 17 შემთხვევაში (20%) სტანდარტული ეეგ კვლევის მონაცემებით მიღებული ეპილეფტოგენური ფოკუსი არ შეესაბამებოდა მრგ კვლევით მიღებულ ფოკუსს.

ამდენად, საერთაშორისო რეკომენდაციების მიხედვით, კვლევაში ჩართული რეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტთაგან 11 პირს (13%), სადაც გულყრის სემიოლოგია, ბმრ და ეეგ კვლევის მონაცემები თანხვედრაშია, შეიძლება ჩაუტარდეთ ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობა დამატებითი ინვაზიური კვლევების საჭიროების გარეშე, ხოლო ფრე-ის მქონე პაციენტთა 4% (კვლევის 3 შემთხვევა) ფოკალური ქერქული დისპლაზიით, ესაჭიროება დამატებითი მაღალტექნოლოგიური კვლევები (მაგ. ინვაზიურ ეეგ მონიტორინგი), რაც დღეისათვის საქართველოს პირობებში ხელმიუწვდომელია.

თუ გავითვალისწინებთ აღნიშნულ მონაცემებს და ეპილეფსიის ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგებს (Lomidze et al., 2012), საქართველოში ფარმაცორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პირთა საერთო რაოდენობა 10 000-მდე ფიზიკური პირი უნდა

იყოს და მათგან 1300 - მდე პაციენტი სავარაუდოდ რეზექციული ქირურგიის შესაბამის კანდიდატად უნდა იქნან განხილული. ამასთან, საიმედო პროგნოზი (60-95%-ში გულყრების კუპირების მიღწევით) მოსალოდნელია ოპერაციული მკურნალობის ჩატარებით ადგილობრივ პირობებში ყოველგვარი მაღალტექნოლოგიური და ინვაზიური გამოკვლევების გარეშე.

ჩვენს ქვეყნის ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტების მცირე ნაწილისთვის (2-3%) ასევე კარგ ალტერნატივას წარმოადგენს პალიატიური ქირურგიული მკურნალობის მეთოდებიც: ჩვენს შემთხვევაში ფუნქციური ჰემისფერექტომიის შესაბამის კანდიდატურას წარმოადგენდა პერინატალური ვასკულური დაზიანების მქონე ორი პაციენტი, რომლებსაც აღნიშნული პათოლოგია დადასტურებული ჰქონდათ მრგ-კვლევიტით.

სხვა შემთხვევებში, საქართველოს პირობებში ქირურგიული მკურნალობის წარმოება, ამ ეტაპზე, შეზღუდული იქნებოდა, რადგან აუცილებელი იყო დამატებითი მაღალტექნოლოგიური/ინვაზიური კვლევების წარმოება, რაც მოითხოვს შესაბამის აღჭურვილობას და დღეისთვის ხელმიუწვდომელია ქვეყნის მასშტაბით.

### **კვლევის ერთ-ერთი მიზანი იყო ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის პილოტირება და მისი ხარჯთ-ეფექტურობის შეფასება.**

ფრე-ის მედიკამენტური მკურნალობა და სამედიცინო მართვა მძიმე ეკონომიკური ტვირთია როგორც პაციენტის, ისე ჯანდაცვის სისტემისთვის (ნევროლოგიურ დაავადებებს შორის ეპილეფსია მე-7 ადგილზეა ევროპაში, (EBC, 2010). დადგენილია, რომ ევროპაში ეპილეფსიით დაავადებულ თითოეულ პაციენტზე წლიურად 5221 ევრო იხარჯება (Strzelczyk et al., 2008), ხოლო ფრე-ის შემთხვევაში ეკონომიკური ხარჯი 8-ჯერ იზრდება (de Zélicourt et al., 2014; Sanchoet al., 2008; Pena et al., 2009). მეორეს მხრივ, ცნობილია, რომ მთელი მსოფლიოს 80% განვითარებად ქვეყნებზე მოდის და შესაბამისად, დაავადების ეპიდემიოლოგიური მაჩვენებლებიდან გამომდინარე (190/100 000) (Placencia et al., 1994), ეპილეფსიის მქონე პაციენტთა დიდი წილი (80%) სწორედ განვითარებად ქვეყნებში ცხოვრობს (Winkler et al., 2007), სადაც ძალზე მაღალია დაავადებულთა უმკურნალო ან არაადეკვატურად ნამკურნალები პაციენტების ხვედრითი წილი (90%) (Scott et al., 2001), რაც მნიშვნელოვნად ზრდის ეპილეფსიის ტვირთის სიმძიმეს მთელი მსოფლიოსთვის. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია მნიშვნელოვან ყურადღებას

უთმობს იმ ფაქტს, რომელიც უკავშირდება განვითარებად ქვეყნებში პოპულაციისა და შესაბამისად, ეპილეფსიით დაავადებულთა რაოდენობის მატების მაღალ ტემპს, რადგან უახლოეს მომავალში ეპილეფსიის პრობლემა, კიდევ უფრო დაამძიმებს სოციალურ-ეკონომიკურ ტვირთს. ამიტომ, აუცილებელია ამ პრობლემების მიმართ სათანადო ყურადღება და დროული, სწორი ნაბიჯების გადადგმა, რაც მოიცავს ქვეყნებში, განსაკუთრებით კი მსოფლიოს განვითარებად ნაწილში ეპილეფსიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის სამსახურის გაუმჯობესებას, დახვეწას და განვითარებას, რომელიც პირველ რიგში, ეპილეფსიის ოპერაციული მკურნალობის მეთოდების დანერგვას გულისხმობს.

ეპილეფსიის არაინვაზიური პროტოკოლით შესრულებული კლინიკური და ინსტრუმენტული კვლევები (მრგ კვლევა, ვიდუო ევგ მონიტორირება) ქირურგიული კანდიდატების წინასწარი სკრინინგის ყველაზე ხარჯთ-ეფექტური საშუალებაა (Fandino-Franky et al., 2000; Rao & Radhakrishnan, 2000). ეპილეფსიის ქირურგიის ექსპერტთა რეკომენდაციით (Engel, 1986) რიგ შემთხვევებში ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობა ადრეულ ეტაპებზევეა მოწოდებული. დაბალი ეკონომიკური შესაძლებლობების მქონე ქვეყნებისთვის ეპილეფსიის პრექირურგიული შეფასების არაინვაზიური პროტოკოლი ყველაზე ხელმისაწვდომი და მოხერხებულია, თუმცა, წარმატებული ქირურგიული მკურნალობისა და ეფექტური შედეგების მდგრადობის მისაღწევად კიდევ მრავალი აუცილებელი პირობაა გასათვალისწინებელი (Palmini et al., 2000). მათ შორის ერთ-ერთი ყველაზე აუცილებელი მოთხოვნაა დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის გუნდური პრინციპი, რაც გულისხმობს მულტიდისციპლინური გუნდის არსებობას, რომელიც შედგება გამოცდილი ეპილეფტოლოგის, კლინიკური ნეიროფიზიოლოგის, გამოცდილი ნეირორადიოლოგის, ნეიროფსიქოლოგის, ფსიქიატრისა და ნეიროქირურგისგან. ასევე აუცილებელია საბაზისო ტექნოლოგიური უზრუნველყოფა, რომელთა მეშვეობითაც ხდება ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობისთვის კანდიდატთა უმრავლესობის შერჩევა (მაღალი მგრძობელობის მრგ, ვიდუო-ევგ). ასევე მნიშვნელოვანი პირობაა ეპილეფსიის პრექირურგიული შეფასების პროტოკოლი. აღნიშნული პირობების არსებობის შემთხვევაში, შესაძლებელია ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის კანდიდატების დროული იდენტიფიკაცია, ოპერაციული ჩარევა და ეპილეფტოგენური ფოკუსის მაქსიმალურად ეფექტური რეზექცია, ნევროლოგიური დეფიციტის პრევენცია და სხვადასხვა გართულებების მინიმალიზაცია.



საერთაშორისო გამოცდილების მიხედვით, განვითარებად ქვეყნებში ეპილეფსიის ოპერაციული მკურნალობის მეთოდის დანერგვის საწყის ეტაპზე რეკომენდებულია ისეთი ტიპის ოპერაციების დაგეგმვა, რომელთა განხორციელებაც შესაძლებელია არაინვაზიური პრექირურგიული კვლევების საფუძველზე. ასეთ შემთხვევებში ეპილეფსიის პოტენციურად წარმატებული ქირურგიული მკურნალობისთვის საუკეთესო კანდიდატები არიან პაციენტები, რომლებსაც მრგ-კვლევით უვლინდებათ მკაცრად ცალმხრივი ჰიპოკამპის სკლეროზი, გულყრის ფენომენოლოგია, ვიდეო-ეგგ და ნეიროფსიქოლოგიური კვლევის მონაცემები მიუთითებს ერთიდაიგივე ეპილეფტოგენურ კერაზე. ასეთ პაციენტებში ქირურგიული მკურნალობის წარმატების შანსი ძალზე მაღალია (Thadani et al., 1995; Eliashiv et al., 1997; Wieser et al., 1993) სხვადასხვა დამატებითი კვლევების გარეშე (Thadani et al., 1995; Engel 1996). ავტორთა აზრით, წარმატებული ქირურგიული მკურნალობა შესაძლოა ჩატარდეს ვიდეო-ეგგ კვლევის გარეშეც კი თუ ჰიპოკამპის პათოლოგია ცალმხრივია და გულყრების სემიოლოგია, სტანდარტულ ეგგ-ზე გამოვლენილი ეპილეფსიური აქტივობის ფოკუსი ემთხვევა მრგ მონაცემებს (Ozkara et al., 2000; Williamson & Jobst, 2000; Campos et al., 2000; Butler 2005; Cherian & Radhakrishnan, 2002). დამატებითი გამოკვლევების გარეშე შეიძლება ანატომიური ან ფუნქციური ჰემისფერექტომიის განხორციელებაც, თუ რეფრაქტორული ეპილეფსიის მიზეზი თავის ტვინის დიდი ზომის ეპილეფტოგენური დაზიანებებია, რომლებიც ლოკალიზებულია ერთ ჰემისფეროში, კონტრალატერალურად კი გამოხატულია მძიმე ნევროლოგიური დარღვევები (Williamson & Jobst, 2000; Butler 2005). ასეთი პათოლოგიებიდან ყველაზე ხშირია შუა ცერებრული არტერიის თანდაყოლილი ინფარქტი (ასეთ შემთხვევებში უპირატესობას ანიჭებენ ფუნქციურ ჰემისფერექტომიას), ჰემიმეგალენცეფალია, რასმუსენის სინდრომი, Sturge-Weber-ის სინდრომი (Devlin et al., 2003; Gonzalez-Martinez et al., 2005).

ზემოაღნიშნული რეკომენდაციების გათვალისწინებით და საერთაშორისო გამოცდილებაზე დაყრდნობით, ჩვენი კვლევის ფარგლებში შემუშავებული ეპილეფსიის არაინვაზიური პრექირურგიული შეფასების პროტოკოლის მიხედვით ჩატარდა პრეოპერაციული შეფასება და ორ პირს ჩაუტარდა ოპერაციული მკურნალობა. ორივე შემთხვევაში გამოვლინდა კვლევის არაინვაზიური მეთოდების მონაცემთა თანხვედრა (იქტური ეგგ, მრგ, გულყრების სემიოლოგია, ნეიროფსიქოლოგიური დიაგნოსტიკა) ეპილეფტოგენური ფოკუსის ლოკალიზაციის მიხედვით და ეპილეფტოგენურ კერად მიჩნეულ იქნა ჰიპოკამპი (ერთ შემთხვევაში

მარჯვენა, მორეში - მარცხენა). ვინაიდან ასეთ შემთხვევაში დადებითი გამოსავალის ალბათობა მაღალია, ორივე პაციენტს ჩაუტარდა ოპერაციული მკურნალობა - სელექტიური ამიგდალოჰიპოკამპექტომია ტრანსსილვიური მიდგომით. თითოეულ შემთხვევაში პრექირურგიული შეფასების და ოპერაციული მკურნალობის ფასმა შეადგინა დაახლოებით 15 000 ლარი (ანალოგიური სირთულის ოპერაცია თურქეთში ან ევროკავშირის ქვეყნებში დაახლოებით 20 000-30 000 აშშ დოლარის ექვივალენტს შეადგენდა).

განვითარებად ქვეყნებში, და მათ შორის საქართველოში, ლიტერატურულ მონაცემების გათვალისწინებით, შესაძლებელია ასევე პალიატიური ქირურგიული ჩარევის შესრულება (კალოზოტომია, ფუნქციური ჰემისფერექტომია) შესაბამისად განსწავლული გუნდის მიერ ეპილეფტოლოგის, ნეიროქირურგის, ტექნიკოსების მონაწილეობით, ბმრ და ევგ კვლევის მეთოდების გამოყენებით დამატებითი მაღალტექნოლოგიური კვლევების და ინვაზიური პროცედურების გარეშე (Fandino-Franky et al., 2000; Rao & Radhakrishnan, 2000).

სხვა შემთხვევებში, თუ

- მრგ კვლევით პათოლოგია არ ვლინდება,
- ვლინდება ქერქული განვითარების მალფორმაცია (Palmini, 2000; Cherian & Radhakrishnan, 2002).
- ვლინდება ორმხრივი ჰიპოკამპის სკლეროზი,
- არაინვაზიური კვლევის მონაცემები ურთიერთგანსხვავებულია,
- ეპილეფტოგენური კერა ფუნქციურად “მუდერი” უბნის მიმდებარეაა,

საჭიროა დამატებითი მაღალტექნოლოგიური/ინვაზიური კვლევების ჩატარება, რაც მიუწვდომელია განვითარებადი ქვეყნებისთვის, მათ შორის საქართველოსთვის.

ზოგადად, პოსტოპერაციული გამოსავალის შეფასება ხდება საერთაშორისოდ აღიარებული ნორმების მიხედვით:

ქირურგიული მკურნალობის გამოსავლის კატეგორიზაციისთვის გამოიყენება Engel-ის ეპილეფსიის ქირურგიის გამოსავალის სკალა (Wieser et al., 2001):

I კლასი – უნარშემზღუდავი გულყრები არ აღინიშნება

ა. ყველა გულყრა კუპირებულია ოპერაციის შემდეგ,

ბ. მხოლოდ არაუნარშემზღუდავი მარტივი ფოკალური გულყრები აღინიშნება ოპერაციის შემდეგ,

გ. ოპერაციის შემდეგ იყო რამდენიმე უნარშემზღუდავი გულყრა, მაგრამ ბოლო 2 წელი აღარ არის

დ. გენერალიზებული გულყრა მხოლოდ ანტიკონვულსანტის მოხსნის შემდეგ

II კლასი – უნარშემზღუდავი გულყრები იშვიათია (თითქმის არ არის)

ა) დასაწყისში არ იყო იშვიათი უნარშემზღუდავი გულყრები, ამჟამად არის

ბ) იშვიათი უნარშემზღუდავი გულყრები არის ოპერაციის შემდეგ

გ) ბოლო 2 წელი უნარშემზღუდავი გულყრები იშვიათია, მაგრამ ოპერაციის შემდეგ იშვითზე მეტი იყო

დ) მხოლოდ დამის გულყრები აღინიშნება

III კლასი – ღირებული გაუმჯობესება (მოითხოვს დამატებით ინფორმაციას გულყრების სისშირეზე და ცხოვრების ხარისხზე)

ა) გულყრების ღირებული შემცირება

ბ) გულყრებს შორის ინტერვალები გახანგრძლივებულია და დაკვირვების პერიოდის ნახევარზე მეტს, მაგრამ 2 წელზე ნაკლები გრძელდება

IV კლასი – ღირებული გაუმჯობესება არ აღინიშნება

ა) გულყრების მნიშვნელოვანი შემცირება

ბ) არანაირი შესამჩნევი ცვლილება

V გულყრების მხრივ უარესობაა

ჩვენს ორივე შემთხვევაში მიღებული პოსტოპერაციული გამოსავალი შეესაბამება Engel I<sup>o</sup> კლასს.

## თავი 6 დასკვნები და რეკომენდაციები

კვლევის საფუძველზე გამოვლინდა:

- საქართველოში მცხოვრები ეპილეფსიის მქონე პაციენტების 62%-ში, ადეკვატური ანტიკონვულსური თერაპიის პირველ და მეორე მცდელობაზე მიიღწევა გულყრების სრული კუპირება
- ქვეყანაში მცხოვრები ეპილეფსიის მქონე პაციენტების 25%-ს აღინიშნება კრუნჩხვის საწინაარმდეგო მედიკამენტების მიმართ რეზისტენტობა. ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტების 94%-ს ფოკალური, 6%-ს კი გენერალიზებული გულყრები აქვთ.
- საქართველოს ეპილეფსიით დაავადებულთა პოპულაციაში ფარმაკორეზისტენტობასთან ასოცირებული ფაქტორებია:

- ✓ ანამნეზში პერინატალური პათოლოგია;
  - ✓ ხშირი გულყრები დაავადების მანიფესტაციიდან პირველი ორი წლის მანძილზე;
  - ✓ კონვულსიური გულყრის არსებობა;
  - ✓ ერთზე მეტი ტიპის გულყრების არსებობა;
  - ✓ თავის ტვინის სტრუქტურული პათოლოგიები როგორცაა მეზიალური ტემპორალური სკლეროზი, ქერქული განვითარების მალფორმაცია, ფოკალური ქერქული დისპლაზია;
  - ✓ ნეიროვიზუალიზაციით გამოვლენილი მრავალწილოვანი დაზიანების კერების არსებობა;
  - ✓ სტანდარტული ეეგ კვლევით გამოვლენილი ეპილეფსიური აქტივობა;
  - ✓ პოლითერაპია;
  - ✓ რაც შეეხება ანამნეზში ფებრილური გულყრების არსებობას, იგი მოსაზღვრე მნიშვნელოვნების ფაქტორია.
- ფარმაკორეზისტენტობის განვითარების დამოუკიდებელი პრედიქტორებია: ხშირი გულყრების ანამნეზი დაავადების მანიფესტაციის პირველი 2 წლის მანძილზე; სხვადასხვა ტიპის გულყრების არსებობა; პოლითერაპია; სტანდარტული ეეგ კვლევით გამოვლენილი ეპილეფსიური აქტივობა; ამ ოთხივე ფაქტორის თანაარსებობის შემთხვევაში ფრე-ის განვითარების ალბათობა 0.98-ია.
  - როგორც რეზისტენტულ ისე წამალდაქვემდებარებულ შემთხვევებში უხშირესად გამოიყენება პირველი თაობის მედიკამენტები (კარბამაზეპინი, ვალპროატი) როგორც მონო-, ისე პოლითერაპიულ რეჟიმებში. პოლითერაპიულ რეჟიმში ასევე ხშირად გამოიყენება მეორე თაობის ანტიკონვულსანტი - ლევეტირცეტამი.
  - ფრე-ის მქონე პირთა 13% (1300-მდე ფარმაკორეზისტენტული ეპილეფსიის მქონე პაციენტი საქართველოში) უნდა აკმაყოფილებდეს ქირურგიული მკურნალობისთვის შესაბამის კრიტერიუმებს და მათთან პოსტოპერაციულად კარგი გამოსავალის (გულყრების კუპირება) ალბათობა 60-95%-ია.
  - ფრე-ის მქონე პირთა გარკვეულ ნაწილს, დამატებითი ინვაზიური კვლევების გარეშე, შესაძლოა ჩაუტარდეს პალიატიური ქირურგიული მკურნალობა – ჰემისფერექტომია, კალოზოტომია.
  - ქირურგიული მკურნალობა არაინვაზიური პრექირურგიული შეფასების გზით ხშირ შემთხვევაში წარმატებული და ხარჯთ-ეფექტური მეთოდია,

განსაკუთრებით განვითარებადი ქვეყნებისთვის, სადაც დამატებითი მაღალტექნოლოგიური და ინვაზიური გამოკვლევები მიუწვდომელია.

- ოპერაციული ჩარევის საუკეთესო კანდიდატები საქართველოში ქირურგიული მკურნალობის მეთოდის დანერგვისათვის არიან პაციენტები, რომელთა არაინვაზიური კვლევების შედეგები (გულყრების სემიოლოგია, მრგ, ეეგ კვლევა) არაორაზროვნად მიუთითებს ეპილეფტოგენური კერის ლოკალიზაციაზე.

მიღებული მონაცემების და საერთაშორისო გამოცდილების გათვალისწინებით რეკომენდებულია:

- პაციენტები დაუმორჩილებელი გულყრებით დროულად იქნან მიმართული ეპილეფსიის მესამეულ ცენტრებში ალტერნატიული მკურნალობის (უახლესი თაობის მედიკამენტები, წამლის შეფასების კვლევები) ან პრექირურგიული შეფასებისთვის;
- ეპილეფსიის ქირურგიული მკურნალობის დანერგვისა და სერვისის მდგრადობის მიზნით აუცილებელია შესაბამისი გამოცდილების მქონე მულტიდისციპლინური გუნდის (ეპილეფტოლოგი, ნეიროფიზიოლოგი, ნეირორადიოლოგი, ნეიროქირურგი, ნეიროფსიქოლოგი, ფსიქიატრი), აუცილებელი ტექნიკური აღჭურვილობისა და საბაზისო კვლევების მეტოდოლოგიების არსებობა (მრგ კვლევა, ვიდეო-ეეგ მონიტორინგი).
- პრექირურგიული შეფასებისა და ოპერაციული მკურნალობის პროტოკოლების ადაპტირება და შემუშავება, დანერგვა და მოდერნიზაცია.
- პაციენტის, მისი ოჯახის/მეურვის, მკურნალი ექიმის, პრექირურგიული გუნდის მჭიდრო ურთიერთობა დაავადების რეზისტენტული ფორმის დროული გამოვლენის და ადეკვატური მართვისთვის.
- ჯანდაცვის შესაბამისი სტრუქტურების ჩართვა დაავადების მართვის მესამეულ დონეზე.
- ქირურგიული მკურნალობის დანერგვის საწყის ეტაპზე ოპერაციისთვის საუკეთესო კანდიდატები არიან პაციენტები:
  1. ჰიპოკამპის სკლეროზით ცალმხრივ, სადაც სემიოლოგიური და ვიდეო-ეეგ კვლევის მონაცემებიც ასევე თანხვედრაშია მრგ მონაცემებთან.

2. ჰიპოკამპის სკლეროზით ცალმხრივ, სადაც სემიოლოგიური და სტანდარტული ეგ კვლევის მონაცემებიც ასევე თანხვედრაშია მრგ მონაცემებთან.
  3. პალიატიური ქირურგიისთვის – პაციენტები დიდი ჰემისფერული დაზიანებით და კონტრალატერალური ნევროლოგიური დეფიციტით.
- დამატებითი მაღალტექნოლოგიური და/ან ინვაზიური კვლევები საჭიროა რიგ შემთხვევებში, სადაც:
    1. მრგ კვლევა ნეგატიურია,
    2. დაზიანებულია ორივე ჰიპოკამპი,
    3. არაინვაზიური კვლევების მონაცემები არაა თანხვედრაში,
    4. დაზიანების კერის მიმდებარედ ლოკალიზებულია ფუნქციურად აქტიური ქერქული ზონა,
    5. ქერქული განვითარების მალფორმაციების რიგ შემთხვევაში.
- ასეთ შემთხვევებში, ქირურგიული მკურნალობის დანერგვის საწყის ეტაპებზე უმჯობესია პაციენტების მიმართვა შესაბამისი გამოცდილებისა და კვალიფიკაციის მქონე კლინიკაში, საზღვარგარეთ. ამასთან საჭიროა პაციენტზე მუდმივი მეთვალყურეობა მართვის ყველა ეტაპზე.

## **Resume**

The goal of the study was to evaluate epidemiological characteristics, etiological factors of pharmaco-resistant epilepsy (PRE) and to assess perspectives of epilepsy surgery in Georgia.

We defined epidemiological parameters and risk-factors of PRE; evaluated epilepsy surgery perspectives; elaborated epilepsy non-invasive presurgical evaluation protocol and adapted surgical treatment protocol for Georgia.

The study was carried out at the tertiary Epilepsy Center of the Institute of Neurology and Neuropsychology (INN), Tbilisi, Georgia. Participants for both case (patients with pharmaco-resistant epilepsy) and control groups (patients with pharmaco-responsive epilepsy) were selected from the Epilepsy Registry of the INN. Pharmaco-resistance was defined as having uncontrolled seizures after two adequate AED trials either in mono- or polytherapy regimen, according to ILAE criteria. The control group, matched by age and gender, had fully-controlled seizures for at least one year prior to the inclusion into study or three times longer seizure free period compared to that before AED introduced, whichever was longer. All patients were previously diagnosed epilepsy with multidisciplinary approach. The medical records of all the patients were reviewed retrospectively. Further diagnostic work-up in patients with PRE included careful medical history taking, neurological examination, standard EEG, and MRI with epilepsy protocol. In all cases, before inclusion in the study, informed consent was obtained.

We obtained the following main results on the basis of the study:

Out of the initial 334 patients with epilepsy whose medical records were reviewed 93% had focal epilepsy and 7% had generalized epilepsy. In 62% of patients seizures were controlled, whereas in 38% seizure freedom was not achieved. Out of the latter 38 patients were inconvenient to the prescribed drug regimen, in 4 persons the ongoing attacks were evaluated as non-epileptic, while in 84 patients (25% of the initial group) pharmaco-resistance was defined.

Factors associated with pharmaco-resistance were: Perinatal pathology; Frequent seizures in the first 2 years of disease manifestation; Having convulsive seizures; Having more than one type of seizures; Certain structural brain abnormalities, namely mesial temporal sclerosis, malformations of cortical development, focal cortical dysplasia; Multilobar pathologies on brain MRI; Epileptic activity on standard eeg; Treatment with polytherapy; Febrile seizures had borderline significance in the development of the PRE.

Based on our study independent predictors of PRE were frequent seizures in the first 2 years of disease manifestation; More than one type of seizures; Polytherapy and epileptic activity on standard eeg. The probability of developing pharmaco-resistance when all four factors are present was 0.98.

In all patients with controlled as well as uncontrolled seizures the most widely used first generation anticonvulsants (Carbamazepine, Valproate) in mono- or polytherapy. Also widely used in polytherapy was second generation anticonvulsant Levetiracetam.

Among PRE patients 13% (nearly 1300 PRE patients in Georgia) are expected to fulfill criteria for surgical treatment and in 60-95% out of them good outcome (seizure remission) is expected after surgery.

Some additional patients may also benefit from palliative epilepsy surgery (hemispherectomy, callosotomy) without the need of invasive investigations.

Epilepsy surgery with noninvasive presurgical evaluation is an efficacious and cost-effective treatment method. The non-invasive epilepsy presurgical evaluation protocol, elaborated in the frame of the study, includes clinical evaluation through epileptological, neurological assessment, neuropsychological evaluation, video-eeeg investigation, brain MRI with epilepsy protocol and final discussion by the epilepsy surgery team (epileptologist, clinical neuriphysiologis, psychiatrist, neurosurgeon) in order to: Ascertain the localization and expansion of the epiletogenic focus, its proximity to the eloquent brain areas; To define the need of additional invasive or high technological investigations; Selection of epilepsy surgery candidates and the methodology of surgical treatment; Define the expected outcome; To identify non-surgical patients.

We adapted epilepsy surgery protocol for Georgia. According to the protocol the best candidates for epilepsy surgery at the initial period of epilepsy surgery implementation in Georgia are patients in whom all noninvasive investigations (seizure semiology, brain MRI, ictal EEG, neuropsychological assesment) indicate the same epileptogenic zone of the brain.



### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Adam C, Clemenceau S, Semah F, Hasboun D, Samson S, Dormont D, et al. (1997) Strategy of evaluation and surgical results in medial temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol*;153(11):641–651.
2. Al-Kaylani M, Konrad P, Lazenby B, Blumenkopf B, Abou-Khalil B. (2007) Seizurefreedom off antiepileptic drugs after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure*;16:95–98.
3. Althausen A, Gleissner U, Hoppe C, Sassen R, Buddewig S, von Lehe M, et al. (2013) Long-term outcome of hemispheric surgery at different ages in 61 epilepsypatients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;84(5):529–536.
4. Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY. (2004) Vagus nerve stimulation Therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery*;55:1086.
5. American Clinical Neurophysiology Society. (2006) Guideline 6: A Proposal for Standard Montages to be Used in Clinical EEG and Guidelines for Recording Clinical EEG on Digital Media. <https://www.acns.org/practice/guidelines>
6. American Clinical Neurophysiology Society. (2006) Guideline 8: Guidelines for Recording Clinical EEG on Digital Media. *Am J Electroneurodiagnostic Technol.* 46(3):236-239.
7. Armon C, Radtke RA, Friedman AH, Dawson DV. (1996) Predictors of outcome with epilepsy surgery: Multivariate analysis with validation. *Epilepsia*; 37:814–821.
8. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA, Schmitz PI, van Donselaar CA, Geerts AT. (2004) Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain*; 127:1774–1784.
9. Arzimanoglou A, Ryvlin P. (2008) Towards a clinically meaningful definition of drug-resistance. In Kahane P, Berg A, Löscher W, Nordli D, Perucca E *Progress in Epileptic Disorder (Volume 7): Drugresistant epilepsies.* John Libbey Eurotext, Montrouge, France, pp. 1–6.
10. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn JF, Luders H. (1991) Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. *Epilepsia*;32:179–186.
11. Banerjee PN, Filippi D, Hauser W. (2009) The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*; 85(1):31-45.
12. Bautista RE, Glen ET. (2009) Seizure severity is associated with quality of life independent of seizure frequency. *Epilepsy Behav*;16:325.
13. Bell ML, Rao S, So EL, et al. (2009) Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*;50(9):2053-2060.

14. Bengzon ARA, Rasmussen T, Gloor P, Dussault J, Stephens M. (1968) Prognostic factors in the surgical treatment of temporal lobe epileptics. *Neurology*; 18:717–73.1.
15. Benton visual retention test 5th edition (BVRT-5)- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. (2012) *Neuropsychological assessment*; Oxford press, 5th edition.
16. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. (2010), Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*;51:676–685.
17. Berg AT, Kelly MM. (2006) Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia*;47:431.
18. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey BG, Sperling MR, Walczak T, Bazil C, Pacia SV, Spencer SS. (2003) How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology*;28;60(2):186-190.
19. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. (1996) Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia*;37:24.
20. Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. (2009) Remission of epilepsy after 2 drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol* 65:510–519.
21. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa F, Smith-Rapaport S, Beckerman B. (2001) Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 56:1445–1452.
22. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, Smith S.(2006) How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation *Ann Neurol*;60(1):73–79.
23. Berg AT, Walczak T, Hirsch LJ, Spencer SS. (1998) Multivariable prediction of seizure outcome one year after resective epilepsy surgery: development of a model with independent validation *Epilepsy Research*;29:185–194.
24. Berg AT. (2008) The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol*;21:173.
25. Berkovic SF, McIntosh AM, Kalnins RM, et al. (1995) Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology*;45: 1358-1363.
26. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. (2012) Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: Systematic review and meta-analysis *Epilepsia*;53(3):512–520.

27. Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H. (2009) Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies. *Arch Neurol*;66(12):1491-1499.
28. Bilevicius E, Yasuda CL, Silva MS, et al. (2010) Antiepileptic drug response in temporal lobe epilepsy: a clinical and MRI morphometry study. *Neurology*;75:1695.
29. Binder DK, Podlogar M, Clusmann H, Bien C, Urbach H, Schramm J, et al. (2009) Surgical treatment of parietal lobe epilepsy. *J Neurosurg*;110:1170–1180.
30. Blum DE, Eskola J, Bortz JJ, Fisher RS. (1996) Patient awareness of seizures. *Neurology*;47:260–264.
31. Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, MacAllister RJ, Smeeth L, Dhillon S, Casas J, Wonderling D, Hingorani AD. (2013) Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol*; 76:5. 649–667.
32. Boesebeck F, Janszky J, Kellinghaus C, May T, Ebner A. (2007) Presurgical seizure frequency and tumoral etiology predict the outcome after extratemporal epilepsysurgery. *J Neurol*;254:996–999.
33. Bonini F, Mc Gonigal A, Trebuchon A, Gavaret M, Bartolomei F, Giusiano B, Chauvel P. (2014) Frontal lobe seizures: From clinical semiology to localization. *Epilepsia*;55:264-277.
34. Bonnett L, Smith CT, Smith D, et al. (2012) Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial. *Lancet Neurol*;11:331.
35. Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP, Arends J, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Schellekens A, de Krom M. (2004) Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav* 5:380–387.
36. Bootsma HP, Vos AM, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Savelkoul M, Schellekens A, Aldenkamp AP. (2008a) Lamotrigine in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav* 12:262–268.
37. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. (2012) Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*;78:1548.
38. Brodie MJ, Kwan P. (2001) The star systems. Overview and use in determining antiepileptic drug choice. *CNS Drugs*;15:1–12.
39. Brodie MJ, Kwan P. (2002) Staged approach to epilepsy management. *Neurology*;58:S2

40. Burkholder DB, Sulc V, Hoffman EM, Cascino GD, Britton JW, So EL, Marsh WR, Meyer FB, Van Gompel JJ, Giannini C, Wass CT, Watson RE Jr, Worrell GA. (2014) Interictal Scalp Electroencephalography and Intraoperative Electrographic in Magnetic Resonance Imaging–Negative Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *JAMA Neurol* 71:702-709.
41. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. (2005) Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res.*;66(1-3):63-74.
42. Butler JT. (2005) The role of epilepsy surgery in southern Africa. *Acta Neurol Scand* 112(181):12–16.
43. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Allen Hauser W, et al. (2011) Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*;52(3):619–626.
44. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. (2007) Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 62:382–389.
45. Camfield P, Camfield C. Nova Scotia pediatric epilepsy study.(2003), In:Jallon P, Berg A, Dulac O, et al., eds. *Prognosis of Epilepsies*. Montrouge, France:John Libbey, Eurotext:113–126.
46. Camfield C, Camfield P, Gordon K, et al. (1993) Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr*;122:861.
47. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. (1997) If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *J Pediatr*;131:821.
48. Campos MG, Godoy J, Mesa MT, Torrealba G, Gejman R, Huete I. (2000), *Temporal Lobe Epilepsy Surgery with Limited Resources:Results and Economic Considerations* *Epilepsia*;41(4):SI 8-SZ1.
49. Caraballo R, Bartuluchi M, Cersosimo R, Soraru A, Pomata H. (2011) Hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: a study of 45 cases with special emphasis on epileptic syndromes. *Childs Nerv Syst*;27:2131–2140.
50. Cascino GD, Jack CR Jr, Parisi JE, Marsh WR, Kelly PJ, Sharbrough FW, et al. (1992) MRI in the presurgical evaluation of patients with frontal lobe epilepsy and children with temporal lobe epilepsy: pathologic correlation and prognostic importance. *Epilepsy Res*;11: 51–59.
51. Cascino GD, Trenerry MR, So EL, Sharbrough FW, Shin C, Lagerlund TD, Zupanc ML, Jack CR. (1996) Routine EEG and temporal lobe epilepsy: relation to long-term EEG monitoring, quantitative MRI, and operative outcome. *Epilepsia*;37(7):651-656.

52. Chapman K, Wyllie E, Najm I, et al. (2005) Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;76(5):710-713.
53. Cherian PJ, Radhakrishnan K. (2002) Selection of ideal candidates for epilepsy surgery in developing countries. *Neurol India*;50:11–16.
54. Cho YJ, Heo K, Kim WJ, Jang SH, Jung YH, Ye BS, Song DB, Lee BI. (2009) Long-term efficacy and tolerability of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: an observational study. *Epilepsia*;50:1910–1919.
55. Choi H, Heiman G, Pandis D, et al. (2008) Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: a cohort study. *Epilepsia*;49:1440–1445.
56. Choi H, Sell RL, Lenert L, et al. (2008) Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA*;300:2497–2505.
57. Chung CK, Lee SK, Kim KJ. (2005) Surgical outcome of epilepsy caused by cortical dysplasia. *Epilepsia*;46(1):25–29.
58. Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, et al. (2002) Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporallobe epilepsy. *J Neurosurg*;97:1131–1140.
59. Commission on the Classification and Terminology of International League Against Epilepsy. (1981) Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*;22:489–501.
60. Costa J, Fareleira F, Ascensão R, et al. (2011) Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*;52:1280.
61. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. (2002) The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav*;3:338.
62. Cukiert A, Cukiert CM, Argentoni M, et al. (2009) Outcome after corticoamygdalo-hippocampectomy in patients with refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis without preoperative ictal recording. *Epilepsia*;50:1371.
63. D'Argenzio L, Colonnelli MC, Harrison S, Jacques TS, Harkness W, Scott RC, et al. (2012) Seizure outcome after extratemporal epilepsy surgery in childhood. *Dev Med Child Neurol*;54:995–1000.
64. De Boer HM, Mula M, Sander JW. (2008) The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav*;12:540–546.
65. De Zélicourt M, de Toffol B, Vespignani H, Laurendeau C, Lévy-Bachelot L, Murat C, Fagnani F. (2014) Management of focal epilepsy in adults treated with polytherapy in France: the direct cost of drug resistance (ESPERA study). *Seizure*;23(5):349-356.

66. De Giorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. (2000) Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*;41:1195.
67. Del Felice A, Beghi E, Boero G, et al. (2010) Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*;51:37.
68. Depondt C, Yuen AW, Bell GS, Mitchell T, Koeppe MJ, Duncan JS, Sander JW. (2006) The long term retention of levetiracetam in a large cohort of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:101–103.
69. Devinsky O. (1999) Patients with refractory seizures. *N Engl J Med*;340:1565.
70. Devlin AM, Cross JH, Harkness W. (2003) Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 126:556–566.
71. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. (2001) Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology*;57:2259.
72. Dlugos DJ. (2001) The early identification of candidates for epilepsy surgery. *Arch Neurol*;58:1543.
73. Dodrill CB, Wilkus RJ, Ojemann GA, et al. (1986) Multidisciplinary prediction of seizure relief from cortical resection surgery. *Ann. Neurol*;20:2–12.
74. Dolezalová I, Brázdil M, Hermanová M, Janousová E, Kuba R. (2014) Effect of partial drug withdrawal on the lateralization of interictal epileptiform discharges and its relationship to surgical outcome in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 108:1406-1416.
75. Duncan JS, Sander JW, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. (2006) Adult epilepsy. *Lancet*;367:1087–1100.
76. Duncan JS, Sagar HJ. (1987) Seizure characteristics, pathology, and outcome after temporal lobectomy. *Neurology*; 37:405–409.
77. Dupont S, Tanguy ML, Clemenceau S, Adam C, Hazemann P, Baulac M. (2006) Long-term prognosis and psychosocial outcomes after surgery for MTLE. *Epilepsia*;47(12):2115–2124.
78. Dworetzky BA, Reinsberger C. (2011) The role of the interictal EEG in selecting candidates for resective epilepsy surgery. *Epilepsy & Behav*;20:167–171.
79. Eisenman LN, Attarian H, Fessler AJ, Vahle VJ, Gilliam F. (2005) Self-reported seizure frequency and time to first event in the seizure monitoring unit. *Epilepsia*;46:664–668.
80. Elger C E. and Von Oertzen J. (2004) MRI in Presurgical Evaluation of Epilepsy, in *The Treatment of Epilepsy, Second Edition* (eds S. D. Shorvon and D. R. Fish), Blackwell Science, Inc., Malden, Massachusetts, USA.
81. Eliashiv SD, Dewar S, Wainwright I, Engel J Jr, Fried I. (1997) Long-term follow-up after temporal lobe resection for lesions associated with chronic seizures. *Neurology*;48: 1383-1388.

82. Elsharkawy AE, Behne F, Oppel F, Pannek H, Schulz R, Hoppe M, et al. (2008) Long-term outcome of extratemporal epilepsy surgery among 154 adult patients. *JNeurosurg*;108:676–686.
83. Engel J, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. (1993) Surgical treatment of the epilepsies outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel J. *Surgical Treatment of the Epilepsies*, second ed. Raven Press, New York; 609–621.
84. Engel J. (2001) A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*;42: 796–803.
85. Engel Jr J. (1996) Surgery for seizures. *N Engl J Med*;334:647-652.
86. Engel Jr J, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, Gumnit R, Zahan C, Westbrook E, Enos. (2003) Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeon. *Neurology*;60:538–547.
87. Engel Jr J, Mc Dermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. (2012) Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*;307:922–930.
88. European Federation of Neurological Societies Task Force. (2000) Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery? European standards. *Eur J Neurol*;7:119–122.
89. Fandino-Franky J, TorresM, Narino D, Fandino J. (2000) Corpus callosotomy in Colombia and some reflections on care and research among the poor in developing countries. *Epilepsia*; 41(4):S22–S27.
90. Faught E. (2004) Treatment of refractory primary generalized epilepsy. *Rev Neurol Dis*;1(1):S34–43.
91. Feldmann M, Asselin MC, Liu J et al. (2013) P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study. *Lancet Neurol*;12:777.
92. Ferrier CH, Engelsman J, Alarcon G, Binnie CD, Polkey CE. (1999) Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;66: 350–356.
93. Fisher RS. (2012) Therapeutic devices for epilepsy. *Ann Neurol*;71:157.
94. Foldvary N, Nashold B, Mascha E, Thompson EA, Lee N, McNamara JO, et al. (2000) Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan-Meier survival analysis. *Neurology*;54:630–634.
95. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. (2011) Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy & Behav*;20:160–166.

96. Forsgren I, Beghi E, Ekman M. (2005) Cost of epilepsy in Europe. *European Journal of Neurology*;12:54–58.
97. French JA, Faught E. (2009) Rational polytherapy. *Epilepsia*;50:63–68.
98. French JA. (2007) Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*;48(1):3.
99. Friedman DE, Gilliam FG. (2010) Seizure-related injuries are underreported in pharmaco-resistant localization-related epilepsy. *Epilepsia*;51:43.
100. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH, and Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for the International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. (2011) Epilepsy imaging study guideline criteria: Commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia*;52:1750–1756.
101. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey SA, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina GL. (2009), Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*;50:2147–2153.
102. Garbelli R, Frassoni C, Condorelli DF, et al. (2011) Expression of connexin 43 in the human epileptic and drug-resistant cerebral cortex. *Neurology*;76:895.
103. Garcia PA, Barbaro NM, Laxer KD. (1991) The prognostic value of postoperative seizures following epilepsy surgery. *Neurology*;41:1511–1512.
104. Geerts A, Brouwer O, Stroink H et al. (2012) Onset of intractability and its course over time: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*;53:741.
105. Gilioli I, Vignoli A, Visani E, et al. (2012) Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of "new" antiepileptic drugs. *Epilepsia*;53:733.
106. Gilliam F, Faught E, Martin R, Bowling S, Bilir E, Thomas J, Morawetz R, Kuznieck R. (2000) Predictive Value of MRI-Identified Mesial Temporal Sclerosis for Surgical Outcome in Temporal Lobe Epilepsy: An Intent-to-Treat Analysis *epilepsia*;41(8):963-966.
107. Gonzalez-Martinez JA, Gupta A, Kotagal P. (2005) Hemispherectomy for catastrophic epilepsy in infants. *Epilepsia*;46:1518–1525.
108. Granata T, Marchi N, Carlton E, Ghosh C, Gonzalez-Martinez J, Alexopoulos AV, et al. (2009) Management of the patient with medically refractory epilepsy. *Expert Rev Neurother*;9(12):1791–1802.
109. Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, Flood S, Bjornes H. (1994) Predictive factors for success in surgical treatment for partial epilepsy: a multivariate analysis. *Epilepsia*;35:566–578



110. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al on behalf of the CDBE2010 study group. (2011) Cost of disorders of the brain in Europe 2010 *European Neuropsychopharmacology*;21:718–779.
111. Haag A, Strzelczyk A, Bauer S, Kuhne S, Hamer HM, Rosenow F. (2010) Quality of life and employment status are correlated with antiepileptic monotherapy versus polytherapy and not with use of newer versus classic drugs: results of the Compliant 2006 survey in 907 patients. *Epilepsy and Behavior*;19:618–622.
112. Hamer HM, Spottke A, Aletsee C, Knake S, Reis J, Strzelczyk A, et al. (2006) Direct and indirect costs of refractory epilepsy in a tertiary epilepsy center in Germany. *Epilepsia*;47:2165–2172.
113. Harkness W. (2006) Temporal lobe resections. *Childs Nerv Syst*;22:936–944.
114. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. (1993) Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*;34:453–458.
115. Hauser WA, Hesdorffer DC. (1990) In *Epilepsy: Frequency, Causes, and Consequences*. Demos, New York;1151 ((a) (b) 197–243.
116. Hemb M, Palmini A, Paglioli E, Paglioli EB, Costa da Costa J, Azambuja N, et al. (2013) An 18-year follow-up of seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;84(7):800–805.
117. Hennessy MJ, Elwes RD, Honavar M, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE. (2001) Predictors of outcome and pathological considerations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;70(4):450–458.
118. Hennessy MJ, Elwes RD, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE. (2001) Prognostic factors in the surgical treatment of medically intractable epilepsy associated with mesial temporal sclerosis. *Acta Neurol Scand*;103(6):344–350.
119. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri A.R, Zalutsky R. (2007) How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology*;68(5):326–337.
120. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. (2007) Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*;75(2–3):192–196.
121. Holmes GL, Engel J Jr. (2001) Predicting medical intractability of epilepsy in children: how certain can we be? *Neurology*;56:1430.
122. Holmes MD, Born DE, Kutsy RL, Wilensky AJ, Ojemann GA, Ojemann LM. (2000) Outcome after surgery in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Seizure*;9(6):407–411.

- 123.Hosain S, Nikalov B, Harden C, et al. (2000) Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol*;15:509.
- 124.Hosking PG. (2003) Surgery for frontal lobe epilepsy. *Seizure*;12:160–166.
- 125.Huber Z. (1990) The critical evaluation of the late results after temporal lobectomy performed because of medically refractory complex partial epilepsy (CPE). *Zent. bl. Neurochir*;51:78–81.
- 126.Hufnagel A, Elger CE, Pels H, et al. (1994) Prognostic significance of ictal and interictal epileptiform activity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*;35:1146–1153.
- 127.Huttenlocher PR, Hapke RJ. (1990) A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol*;28:699–705.
- 128.ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy. (2010) Epilepsy in the WHO European region: fostering epilepsy care in Europe. Heemstede, The Netherlands. [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy/regional\\_reports/en/](http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/regional_reports/en/)
- 129.Ivanova JI, Birnbaum HG, Kidolezi Y, Qiu Y, Mallett D, Caleo S. (2010) Economic burden of epilepsy among the privately insured in the US *Pharmacoeconomics*;28(8):675-685.
- 130.International League Against Epilepsy Commission. (1997) Recommendations for Neuroimaging of Patients with Epilepsy. *Epilepsia*;38:1255–1256.
- 131.Jacoby A.(2002) Stigma, epilepsy, and quality of life. *Epilepsy and Behavior*;3:10-20.
- 132.Jallon P. (1997) ILAE Workshop Report – Epilepsy in Developing Countries. *Epilepsia*;38(10):1143-1151.
- 133.Jallon P. (2004) Epidemiology of drug-resistant epilepsies. *Rev Neurol*; 160(1):5S22–5S30.
- 134.Janszky J, Jokeit H, Schulz R, Hoppe M, Ebner A. (2000) EEG predicts surgical outcome in lesional frontal lobe epilepsy. *Neurology*;54: 1470–1476.
- 135.Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, Libenson MH, Mathern GW, Cross JH, Task Force for Paediatric Epilepsy Surgery, Commission for Paediatrics, and the Diagnostic Commission of the International League Against Epilepsy. (2014) Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia*; 55(4):507–518.
- 136.Jeha LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Lüders H. (2007) Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*;130(2):574-584.
- 137.Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, Khandwala F, Widdess-Walsh P, Morris HH, Dinner DS, Nair D, Foldvary-Schaeffer N, Prayson RA, Comair Y, O’Brien R, Bulacio J, Gupta A, Lüders HO. (2006) Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology*;66:1938—1940.
- 138.Jennum P, Gyllenborg J, Kjellberg J. (2011) The social and economic consequences of epilepsy: a controlled national study. *Epilepsia*;52:949–956.

139. Jensen I. (1976) Temporal lobe epilepsy: types of seizures, age, and surgical results. *Acta Neurol. Scand*;53:335–357.
140. Téllez-Zenteno J, Ronquillo LH, Moien-Afshari F, Wiebe S. (2010) Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis *Epilepsy Research*;89:310—318.
141. Ko TS, Holmes GL. (1999) EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clin Neurophysiol*;110(7):1245–1251.
142. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EP. (2008) A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia*;49:316.
143. Kotsopoulos IA, Evers SM, Ament AJ, de Krom MC. (2001) Estimating the costs of epilepsy: an international comparison of epilepsy cost studies. *Epilepsia*;42:634–640.
144. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. (2002) Systematic Review and Meta-analysis of Incidence Studies of Epilepsy and Unprovoked Seizures. *Epilepsia*;43:1402–1409.
145. Koutroumanidis M, Binnie CD, Hennessy MJ, et al. (2003) VNS in patients with previous unsuccessful resective epilepsy surgery: antiepileptic and psychotropic effects. *Acta Neurol Scand*;107:117.
146. Kral T, Kuczaty S, Blumcke I, Urbach H, Clusmann H, Wiestler OD, et al. (2001) Postsurgical outcome of children and adolescents with medically refractory frontal lobe epilepsies. *Childs Nerv Syst*;17:595–601.
147. Kuba R, Brázdil M, Novák Z, et al. (2003) Effect of vagal nerve stimulation on patients with bitemporal epilepsy. *Eur J Neurol*;10:91.
148. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S, French J. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*;51(6):1069–1077.
149. Kwan P, Brodie M. (2006) Issues of medical intractability for surgical candidacy. In: *The treatment of epilepsy: Principles and practice*, 4th, Wyllie E, Gupta A, Lachhwani D. (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia;983-991.
150. Kwan P, Brodie MJ. (2000) Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*;342(5):314–319.
151. Kwan P, Brodie MJ. (2001) Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 42:1255–1260.
152. Kwan P, Brodie MJ. (2004) Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? *CNS Spectr*;9:110.

153. Kwan P, Sperling MR. (2009) Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia* 50:57–62.
154. Löscher W, Potschka H. (2005) Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat Rev Neurosci*;6(8):591–602.
155. Löscher W, Schmidt D. (2009) Mechanisms of tolerance and drug resistance. In: Shorvon S, Perucca E, Engel Jr. J, editors. *The Treatment of Epilepsy*. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell;156–165.
156. Lehe M, Wellmer J, Urbach H, Schramm J, Elger CE, Clusmann H. (2009) Insular lesionectomy for refractory epilepsy: management and outcome. *Brain*;132:1048–1050.
157. Lehericy S, Semah F, Hasboun D, Dormont D, Clemenceau S, Granat O, et al. (1997) Temporal lobe epilepsy with varying severity: MRI study of 222 patients. *Neuroradiology*;39(11):788–796.
158. Leppik IE. (2000) Monotherapy and polypharmacy. *Neurology*;55(11.3):25–29.
159. Lhatoo SD, Wong IC, Polizzi G, Sander JW. (2000) Long-term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. *Epilepsia*;41:1592–1596.
160. Li LM, Cendes F, Andermann F, Watson C, Fish DR, Cook MJ, et al. (1999) Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain*;122:799–805.
161. Liimatainen SP, Raitanen JA, Ylinen AM, et al. (2008) The benefit of active drug trials is dependent on aetiology in refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;79:808.
162. Lomidze G, Kasradze S, Kvernadze D, Okujava N, Toidze O, de Boer HM, Dua T, Sander JW. (2012) The prevalence and treatment gap of epilepsy in Tbilisi, Georgia. *Epilepsy Res*;98(2-3):123-129.
163. Lorenzo NY, Parisi JE, Cascino GD, Jack CR Jr, Marsh WR, Hirschorn KA. (1995) Intractable frontal lobe epilepsy: pathological and MRI features. *Epilepsy Res*; 20: 171–178.
164. Luciano AL, Shorvon SD. (2007) Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*;62:375–381.
165. Luders H, Murphy D, Awad I, Wyllie E, Dinner DS, Morris HH, et al. (1994) Quantitative analysis of seizure frequency 1 week and 6, 12, and 24 months after surgery of epilepsy. *Epilepsia*;35:1174–1178.
166. MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, et al. (2000) Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol*;48:833.
167. Malla BR, O'Brien TJ, Cascino GD, So EL, Radhakrishnan K, Silbert P, et al. (1998) Acute postoperative seizures following anterior temporal lobectomy for intractable partial epilepsy. *J Neurosurg*; 89: 177–182.

168. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. (1996) New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ*;313:1169–1174.
169. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. (1997) The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia*;38:859–880.
170. Mathon B, Ulvin L.B, Adam C, Baulac M, Dupont S, Navarro L, Cornu P, Clemenceau S (2005) Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis *revueneurologique*;171:315-325.
171. Matuja WB, Kilonzo G, Mbena P, Mwango'mbola RL, Wong P, Goodfellow P, Jilek-Aall L. (2001) Risk factors for epilepsy in a rural area in Tanzania. A community-based case-control study. *Neuroepidemiology*;20:242–247.
172. McIntosh AM, Averill CA, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Jackson GD, et al. (2012) Long-term seizure outcome and risk factors for recurrence after extratemporalepilepsy surgery. *Epilepsia*;53:970–978.
173. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF.(2004) Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*;127:2018–2030.
174. McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. (2001). Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia*;42:1288–1307.
175. Mohanraj R, Brodie MJ. (2005) Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies. *Seizure*;14:318.
176. Mohanraj R, Brodie MJ. (2006) Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 13:277–282.
177. Moosa AN, Gupta A, Jehi L, Marshly A, Cosmo G, Lachhwani D, et al. (2013) Longitudi-nal seizure outcome and prognostic predictors after hemispherectomy in 170 children. *Neurology*;80:253–60.
178. Mc Gonigal A, Chauvel P. (2004) Frontal lobe epilepsy: seizure semiology and presurgical evaluation. *Pract Neurol*.;4:260–273.
179. Mosewich RK, So EL, O'Brien TJ, Cascino GD, Sharbrough FW, Marsh WR, et al. (2000) Factors predictive of the outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*;41: 843–849.
180. Murphy JV. (1999) Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr*;134:563.
181. Neligan A, Bell GS, Elsayed M, et al. (2012) Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;83:810.

182. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. (2010) Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*;51:883–890.
183. Noe K, Sulc V, Wong-Kisiel L, Wirrell E, Van Gompel J.J, Wetjen N, Britton J, So E, Cascino GD, Marsh WR, Meyer F, Horinek D, Giannini C, Watson R, Brinkmann BH, Stead M, Worrel GA. (2013) Long-term Outcomes After Nonlesional Extratemporal Lobe Epilepsy Surgery. *JAMA Neurol*; 70:1003-1008.
184. Ogunniyi A, Osuntokun BO, Bademosi O, Adeuja AO, Schoenberg BS. (1987) Risk Factors for Epilepsy: Case-Control Study in Nigerians. *Epilepsia*;28:280–285.
185. Okuma T, Kumashiro H. (1981), Natural History and Prognosis of Epilepsy: Report of a Multi-institutional Study in Japan. *Epilepsia*;22:35–53.
186. Olivier A. (1992) Temporal resections in the surgical treatment of epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*;5:175–188.
187. Otoul C, Arrigo C, Rijckevorsel KV, French JA. (2005) Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol*;28:72–78.
188. Ozkara C, Ozyurt E, Hanoglu L. (2000) Surgical outcome of epilepsy patients evaluated with a noninvasive protocol. *Epilepsia*;41(4):S41–S44.
189. Palmieri A. (2000) Medical and surgical strategies for epilepsy care in developing countries. *Epilepsia*;41(4):S10–S17.
190. Pati S, Alexopoulos AV. (2010) Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med*;77(7):457–67.
191. Paterno E, Bohn RL, Wahl PM, Avorn J, Patrick AR, Liu J, Schneeweiss S. (2010) Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA* 303:1401–1409.
192. Pena P, Sancho J, Rufo M, Martinez S, Rejas J. (2009) Driving cost factors in adult outpatients with refractory epilepsy: a daily clinical practice in clinics of neurology in Spain. *Epilepsy Research*;83:133–143.
193. Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. (2001) Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimisation. *CNS Drugs*;15:609–621.
194. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. (1998) Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*;39:5.
195. Perucca E. (1998) Pharmacoresistance in epilepsy. How should it be defined? *CNS Drugs*;10:171–179.

196. Perucca P, Hesdorffer DC, Gilliam FG. (2011) Response to first antiepileptic drug trial predicts health outcome in epilepsy. *Epilepsia*;52:2209.
197. Philippon J, Clemenceau S, Adam C, Baulac M. (2004) Place of surgery in the treatment of adult temporal lobe epilepsy. *Bull Acad Natl Med*;188(8):1397–410.
198. Philippon J, Clemenceau S, Baulac M. (1994) Surgery for temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol*;150(3):185–195.
199. Pohlmann-Eden B, Crocker CE, Schmidt MH. (2013) A conceptual framework for the use of neuroimaging to study and predict pharmacoresistance in epilepsy, *Epilepsia*, 54: 75–79.
200. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. (2008), The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*;49:1230–1238.
201. Pitkänen A, Sutula TP. (2002) Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol*;1:173.
202. Placencia M, Sander JW, Roman M, Madera A, Crespo F, Cascante S, Shorvon SD. (1994) The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;57:320–325.
203. Preux PM, Druet-Cabanc M. (2005) Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurology* 4:21–31.
204. Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al. (2012) Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol*;69:582.
205. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Cascino GD, Marsh WR, Cha RH, et al. Prognostic implications of seizure recurrence in the first year after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2003;44:77–80.
206. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Jack Jr CR, Cascino GD, Sharbrough FW, et al. (1998) Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy: a multivariate study. *Neurology*;51:465—471.
207. Rao MB, Radhakrishnan K. (2000) Is epilepsy surgery possible in countries with limited resources? *Epilepsia*;41(4):S31–S34.
208. Regesta G, Tanganelli P. (1999) Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*;34:109–122.
209. Renganathan R, Delanty N. (2003) Juvenile myoclonic epilepsy: under-appreciated and under-diagnosed. *Postgrad Med J*;79:78.
210. Riechmann J, Strzelczyk A, Reese JP, Boor R, Stephani U, Langner C, Neubauer BA, Oberman B, Philippi H, Rochel M, Seeger J, Seipelt P, Oertel WH, Dodel R, Rosenow F,

- Hamer HM. (2015) Costs of epilepsy and cost-driving factors in children, adolescents, and their caregivers in Germany. *Epilepsia*;56(9):1388-1397.
- 211.Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney L. (1996) The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy. *Brain*;119:989–996.
- 212.Salanova V, Markand O, Worth R. (2002) Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. *Epilepsia*;43:170–174.
- 213.Sancho J, Iváñez V, Molins A, et al. (2010) Changes in seizure severity and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav*;19:409.
- 214.Sancho J, Pena P, Rufo M, Palacios G, Masramon X, Rejas J. (2008) Health and non-health care resources use in the management of adult outpatients with drug-resistant epilepsy in Spain: a cost-of-illness study (LINCE study). *Epilepsy Research*;81:176–187.
- 215.Sander JW. (2003) The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*;16(2):165-170.
- 216.Sander JW. (1993), Some Aspects of Prognosis in the Epilepsies: A Review. *Epilepsia*;34:1007–1016.
- 217.Sander JW, Shorvon SD. (1993), Epidemiology of the epilepsies, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*;61:433-443.
- 218.Savitr Sastri BV, Arivazhagan A, Sinha S, Mahadevan A, Bharath RD, Saini J, et al. (2014) Clinicopathological factors influencing surgical outcome in drug resistant epilepsy secondary to mesial temporal sclerosis. *J Neurol Sci*;340(1–2):183–190.
- 219.Schiller Y, Najjar Y. (2008) Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*;70:54–65.
- 220.Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. (2004) Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia*;45:179–186.
- 221.Schmidt D, Löscher W. (2005) Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*;46:858.
- 222.Schmidt D. and Stavem K. (2009), Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: A review of controlled studies. *Epilepsia*, 50:1301–1309.
- 223.Schramm J, Delev D, Wagner J, Elger CE, von Lehe M. (2012) Seizure outcome, functional outcome, and quality of life after hemispherectomy in adults. *Acta Neurochir*;154:1603–1610.
- 224.Schramm J, Kral T, Kurthen M, Blumcke I. (2002) Surgery to treat focal frontal lobe epilepsy in adults. *Neurosurgery*;51:644–654.
- 225.Schramm J, Kuczaty S, Sassen R, Elger CE, von Lehe M. (2012) Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients. *Acta Neurochir*;154:2017–2020.



- 226.Schuele SU, Lders HO. (2008) Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol*;7:514–524.
- 227.Schwartz TH, Jeha L, Tanner A, Bingaman W, Sperling MR. (2006) Late seizures in patients initially seizure free after epilepsy surgery. *Epilepsia*;47:567–573.
- 228.Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW. (2001) The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? *Bull World Health Organ*;79:344–351.
- 229.Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. (1998) Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*; 51(5):1256–1262.
- 230.Semah F. (2006) The definition of intractability is a function of epilepsy syndrome. *Epilepsy surgery: principles and controversies*. New York: Taylor & Francis; 20–25.
- 231.Shackleton DP, Westendorp RG, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, et al. (2002) Survival of patients with epilepsy: an estimate of the mortality risk. *Epilepsia*;43:445.
- 232.Shorvon SD. (2004) The choice of drugs and approach to drug treatments in partial epilepsy. In: *The Treatment of Epilepsy*, 2nd edn. eds Shorvon SD, Perucca E, Fish D, Dodson E. Oxford: Blackwell Science Ltd;317–333.
- 233.Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al. (2003) Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med*;348(15):1442–1448.
- 234.Silbergeld DL, Ojemann GA. (1993) The tailored temporal lobectomy. *Neurosurg Clin N Am*;4(2):273–281.
- 235.Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. (1998) Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*;338(24):1715–1722.
- 236.Sillanpää M. (1993) Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia*;34:93-936.
- 237.Sindou M, Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguire F. (2006) Temporomesial epilepsy surgery: outcome and complications in 100 consecutive adult patients. *Acta Neurochir*;148:39–45.
- 238.Sirven JI, Pedley TA, Wilterdink JL. (2011), Evaluation and management of drug-resistant epilepsy; UpToDate <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?13/17/13585?source=HISTORY>
- 239.Sirven J, Whedon B, Caplan D, et al. (1999) The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia*;40:1721.

240. Smeets VM, van Lierop BA, Vanhoutvin JP, Aldenkamp AP, Nijhuis FJ. (2007) Epilepsy and employment: literature review. *Epilepsy and Behavior*;10:354–362.
241. Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. (1999) The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *Q J Med*;92(1):15–23.
242. Smith JR, Lee MR, King DW, et al. (1997) Results of lesional vs. nonlesional frontal lobe epilepsy surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*;69(1-4, pt 2):202-209.
243. Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, Williamson PD, Novelly RA. (1984) Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*;15(5):667–671.
244. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S, et al. (2005) Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study. *Neurology*;65:912-918.
245. Sperling MR, Feldman H, Kinman J, Liporace JD, O'Connor MJ. (1999) Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol*;46:45–50.
246. Sperling MR, Harris A, Nei M, Liporace JD, O'Connor MJ. (2005) Mortality after epilepsy surgery. *Epilepsia*;46:49–53.
247. Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. (1996) Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA*;276:470–475.
248. Stavem K, Bjornaes H, Langmoen IA. (2004) Predictors of seizure outcome after temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Acta Neurol. Scand*;109:244—249.
249. Steffenburg U, Hedstrom A, Lindroth A, Wiklund LM, Hagberg G, Kyllerman M. (1998) Intractable epilepsy in a population-based series of mentally retarded children. *Epilepsia*;39(7):767–775.
250. Stroop color and word test - Golden, C.J. (1978) Stroop color and word test. Chicago: Stoelting
251. Strzelczyk A, Reese JP, Dodel R, Hamer HM. (2008) Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics*;26:463–476.
252. Swartz BE, Delgado-Escueta AV, Walsh GO, Rich JR, Dwan PS, DeSalles AA, et al. (1998) Surgical outcomes in pure frontal lobe epilepsy and foci that mimic them. *Epilepsy Res*;29:97–108.
253. Sylaja PN, Radhakrishnan K, Kesavadas C, Sarma PS. (2004) Seizure outcome after anterior temporal lobectomy and its predictors in patients with apparent temporal lobe epilepsy and normal MRI. *Epilepsia*;45:803—808.

254. Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, Andermann F, Dubeau F. (2008) Long-term seizure outcome after mesial temporal lobe epilepsy surgery: cortical amygdalo-hippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg*;108:517–524.
255. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. (2002) Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*;125:1719–1732.
256. Tatum WO, IV, Benbadis SR, Hussain A, Al-Saadi S, Kaminski B, Heriaud LS, Vale FL. (2008) Ictal EEG remains the prominent predictor of seizure-free outcome after temporal lobectomy in epileptic patients with normal brain MRI. *Seizure*;17:631–636.
257. Téllez-Zenteno J.F, Dhar R, Wiebe S (2005) Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*;128:1188–1198.
258. Teichgräber LA, Lehmann TN, Meencke HJ, et al. (2009) Impaired function of GABA(B) receptors in tissues from pharmacoresistant epilepsy patients. *Epilepsia*;50:1697.
259. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S (2010) Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*;89:310-318.
260. Tezer FI, Akalan N, Oguz KK, Karabulut E, Dericioglu N, Ciger A, et al. (2008) Predictive factors for postoperative outcome in temporal lobe epilepsy according to two different classifications. *Seizure*;17:549–560.
261. Thadani VM, Williamson PD, Berger R, et al. (1995) Successful epilepsy surgery without intracranial EEG recording: criteria for patient selection. *Epilepsia*;36:7-15.
262. The vagus Nerve Stimulation Study Group. (1995) A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation treatment of medically intractable seizures. *Neurology*;45:224.
263. Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, et al. (2011) The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*;378(9800):1388–1395.
264. Toering ST, Boer K, de Groot M, et al. (2009) Expression patterns of synaptic vesicle protein 2A in focal cortical dysplasia and TSC-cortical tubers. *Epilepsia*;50:1409.
265. Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JW. (2005) Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*;46(11):54-61.
266. Tomson T. (2000) Mortality in epilepsy. *J Neurol*;247:15.
267. Tonini C, Beghi E, Berg AT, Bogliun G, Giordano, Newton RW, Tetto A, Vitelli E, Vitezic D, Wiebe S. (2004) Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Res*,62:75–87.

268. Tripathi M, Padhy UP, Vibha D, Bhatia R, Srivastava MV, Singh MB, Prasad K, Chandra SP. (2011) Predictors of refractory epilepsy in North India: A case-control study. *Seizure*;20(10):779–783.
269. Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T, von Oertzen J, Kral T, Wellmer J, et al. (2002) Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia*;43:33–40.
270. Vickrey BG, Hays RD, Engel J, et al. (1995) Outcome assessment for epilepsy surgery: the impact of measuring health-related quality of life. *Ann. Neurol*;36:158–166.
271. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. (2001) A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*;345:311–318.
272. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, Elger CE. (2002) Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;73(6):643-647.
273. Wellmer J, Quesada CM, Rothe L, Elger CE, Bien CG, Urbach H. (2013) Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia*;54(11):1977-1987.
274. Wennberg R, Quesney LF, Lozano A, Olivier A, Rasmussen T. (1999) Role of electrocorticography at surgery for lesion-related frontal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*;26:33–39.
275. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. (2001) Effectiveness, efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study G. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*;345:311—318.
276. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. (2001) ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. In: *Epilepsia*;282-286.
277. Wieser HG, Engel J Jr, Williamson PD, Babb TL, Gloor P. (1993) Surgically remediable temporal lobe syndromes. In: Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press, Ltd:49-63.
278. Wieser HG, Epilepsy ICoNo. (2004) ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*;45(6):695–714.
279. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. (2003) Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg*;98(4):751–763.

280. Wieshmann UC, Larkin D, Varma T, Eldridge P. (2008) Predictors of outcome after temporal lobectomy for refractory temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol. Scand*;118:306—312.
281. Williamson PD, Jobst BC. (2000) Epilepsy surgery in developing countries. *Epilepsia*;41(4):S45–S50.
282. Winkler AS, Schaffert M, Schmutzhard E. (2007) Epilepsy in resources poor countries suggestion of an adjusted classification. *Epilepsia*;48:1029–1030.
283. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2008) About the ATC/DDD system. Accessed December 1, 2008 at <http://www.whocc.no/atcddd/>
284. World Health Organization, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
285. World Health Organization. (1972) International Drug Monitoring: the Role of National Centres. Techn Rep Series WHO, Geneva, p.498.
286. Yoon HH, Kwon HL, Mattson RH, Spencer DD, Spencer SS. (2003) Long-term seizure outcome in patients initially seizure-free after resective epilepsy surgery. *Neurology*;61: 445–450.
287. Yun CH, Lee SK, Lee SY, Kim KK, Jeong SW, Chung CK. (2006) Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis. *Epilepsia*;47:574–579.
288. Zaccara G, Messori A, Cincotta M, Burchini G. (2006) Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand*;114:157–168.
289. Лурия А.Р. (1962) Высшие корковые функций человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. Издательство московского университета