

- (б) продолжить применение топамакса в низкой дозе и ввести в схему лечения новый АЭП;
(с) отменить топамакс и назначить другой АЭП.

Как показали проведенные к настоящему времени многочисленные клинические исследования, топамакс обладает высокой эффективностью при лечении парциальных эпилептических приступов (простых и сложных), а также генерализованных приступов (тонико-клонических, тонических, клонических, миоклонических). Следует подчеркнуть, что топамакс характеризуется благоприятными фармакокинетическими свойствами:

1. Для топамакса характерна предсказуемая линейная фармакокинетика – увеличение концентраций препарата в крови происходит прямо пропорционально повышению его доз.
2. Топамакс быстро и полностью всасывается после приема внутрь.
3. Прием во время еды не сопровождается изменениями всасывания.
4. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-4 часа.
5. Связывание с протеинами плазмы незначительно – 10-15%.
6. Период полувыведения составляет 12-24 часа, что позволяет принимать препарат 1-2 раза в день.
7. Время достижения стабильной концентрации топамакса в крови не превышает 4 – 8 дней.
8. Топамакс не метаболизируется в печени, выводится в неизменном виде через почки.

Таким образом, данные литературы и результаты настоящего исследования свидетельствуют о перспективности широкого применения топамакса в лечении больных эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ben-Menachem E., Henriksen O., Dam M. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996, Vol.37, pp.539-543
2. DeLorenzo R.J., Sombati S., Coulter D.A. Effects of topiramate on sustained repetitive firing and spontaneous recurrent seizure discharges in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000, Vol.41, suppl.1, pp.40-44
3. Dodgson S.J., Shank R.P., Maryanoff B.E. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isozymes. *Epilepsia* 2000, Vol.41, suppl.1, pp.35-39
4. Faught E., Wilder B.J., Ramsay R.E. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Neurology* 1996, Vol.46, pp 1684-1690
5. Glauser T.A. Topiramate. *Epilepsia* 1999, Vol.40, Suppl.5, pp.71-80
6. Privitera M., Fincham R., Penry J. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages. *Neurology* 1996, Vol.46, pp 1678-1683
7. Reife R., Pledger G., Wu S.C. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* 2000, Vol.41, suppl.1, pp.66-71
8. Rosenfeld W., Abou-Khalil B., Reife R., Hegadus R., Pledger G., Topiramate YF/YG Study Group. Placebo-controlled trial of topiramate as adjunctive therapy to carbamazepine or phenytoin for partial-onset epilepsy. *Epilepsia* 1996, Vol.37, suppl.5, p.153
9. Shank R.P., Gardocki J.F., Streeter A.J., Maryanoff B.E. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000, Vol.41, suppl.1, pp.3-9
10. Sharief M., Viteri C., Ben-Menachem E. et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996, Vol.25, pp.217-224
11. Tassinari C.A., Michelucci R., Chauvel P. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996, Vol.37, pp.763-768

ПАРИЕТАЛЬНЫЙ ТЕТА РИТМ – НЕГАТИВНЫЙ ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ КАРБАМАЗЕПИНОМ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА Е. П. Кудрявцева

Кафедра нервных болезней ФПО ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Карbamазепин (КМЗ) является препаратом первой очереди выбора при парциальных эпилептических пароксизмах, включая приступы с вторичной генерализацией. Эффективность КМЗ при лечении эпилепсии у детей сопоставима с таковой вальпроата, фенитоина и фенобарбитала, однако относительно низкая токсичность и удобство применения пролонгированных форм позволяют считать КМЗ одним из наиболее предпочтительных антиэпилептических препаратов (АЭП). КМЗ противопоказан у пациентов с абсансами, атоническими, тоническими, миоклоническими припадками, так как может вызывать учащение приступов (9,14,16,17). Однако в литературе стали появляться сообщения об ухудшении состояния отдельных пациентов при адекватном назначении КМЗ больным с парциальными и вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами (5,11,12,14,15). Парадокс заключается в том, что в то время как для большинства пациентов КМЗ действен и эффективен, существует определенная группа больных с подобным клиническим диагнозом по Международной классификации эпилептических припадков, эписиндромов и эпилепсий, которые рефрактерны к такой же терапии или, более того, у которых прием КМЗ вызывает резкое ухудшение течения заболевания, учащение эпилептических припадков или появление качественно других приступов de novo. При этом речь не идет о дозозависимых побочных действиях КМЗ, так как у большинства пациентов с описанным ухудшением течения эпилепсии кон-

центрация препарата в крови была в пределах нормы или даже ниже, а скорее об индивидуальной реакции больных на КМЗ. КМЗ-индуцированное ухудшение может повлечь за собой такие тяжелые последствия как переход в эпилепсию или медикаментозную резистентность, особенно если таковое возникло в дебюте эпилепсии (1,9,14). Таким образом, логичным представляется вывод о том, что для адекватного назначения КМЗ недостаточно традиционного подхода, ориентированного в основном на вид приступа и клиническую форму эпилепсии. Необходима дополнительная информация и учет других прогностических факторов, позволяющих сделать более дифференцированным подход к медикаментозному лечению эпилепсии. К сожалению, на настоящий момент не существует четких критериев, позволяющих избежать появления ухудшения или рефрактерности к КМЗ. Имеется свидетельство о четкой корреляции неадекватного действия КМЗ у пациентов с генерализованными комплексами спайк-волна (ГСВ) на ЭЭГ, при наличии которых препарат применять не рекомендуется (14,18). Однако, несмотря на то, что практически все больные с КМЗ-индуцированным ухудшением демонстрируют данный ЭЭГ-паттерн, лишь у небольшой части отмечается ГСВ на ЭЭГ до начала терапии; в большинстве случаев ГСВ до назначения КМЗ у больных отсутствует и появляется параллельно с развитием учащения приступов либо рефрактерности к КМЗ (14,17,18). Исследований о корреляции терапии с другими ЭЭГ-паттернами, либо о возможной роли определенных признаков ЭЭГ для прогноза появления в последующем ГСВ и соответственно неадекватного действия КМЗ практически не существует. Паттерн спайков представляет собой короткие периоды аномального ответа нейронов коры в ответ на таламокортикальные импульсы, чередующиеся с более длительными по времени периодами их напряженного подавления антиэпилептической системой. Возможно, что эта компенсированная гипервозбудимость, существующая между пароксизмами, выражается в ритмичной билатерально-синхронной тета активности (2,7). Тогда тета ритм можно расценить как более низкую, частично компенсированную ступень эпилептогенеза, которая может также указывать на повышенный риск возникновения генерализованных разрядов на ЭЭГ и служить одним из предикторов неадекватного действия КМЗ. Учитывая также тот факт, что ухудшение на КМЗ с большой частотой встречается среди пациентов с идиопатической эпилепсией, где имеется вероятность генетической предрасположенности (13,14) и чаще бывает у детей и подростков, чем у взрослых пациентов (14), логичным представляется исследование у пациентов взаимосвязи эффекта КМЗ с определенным видом парietального тета-ритма, имеющего наследственную природу и детскую возрастную зависимость.

Региональные изменения биоэлектрической активности, проявляющиеся в виде продолженного или периодического замедления в центрально-парietальных отведениях в ритме тета (ПТ) впервые описано Н. Doose. Данный феномен, обнаруженный в большинстве случаев у больных эпилепсией детского возраста, наблюдается также у 15% детей в здоровой популяции и обычно исчезает у подростков и взрослых. Персистирование ПТ во взрослом возрасте свидетельствует о неблагоприятном прогнозе эпилепсии (2,3). Рядом авторов ПТ рассматривается как врожденная предрасположенность к развитию эпилепсии (3,19); сам по себе ПТ строго не детерминирует развитие эпилепсии, но является составным определенной генетической конституции, которая поразительно часто встречается у, казалось бы, совершенно здоровых индивидуумов, хотя и сопряжена с рядом психических и соматических особенностей. Имеются сообщения о взаимосвязи ПТ с последующим появлением ГСВ у больных различными формами эпилепсии (2,4,8).

Характеристика типичного ПТ у детей (Doose, Baire 1988): регистрируется лишь в состоянии активного бодрствования для четкой дифференцировки с гипнагогической активностью; наиболее выражен в монополярных отведениях в парietальных отделах; представляет собой группы билатерально-синхронных, монотипных, с индивидуально постоянной частотной характеристикой 4-7/сек волн в течение как минимум 20 сек; открытие глаз - практически не оказывает эффекта; эмоционально значимые стимулы - активируют; гипервентиляция - вначале активирует, однако затем тета волны сменяются полиморфной медленной активностью

Таким образом, цель работы состояла в оценке эффективности терапии карбамазепином у больных эпилепсией детей в зависимости от наличия парietального тета ритма.

Материалы и методы: Для ретроспективного анализа были отобраны данные ЭЭГ- и клинического обследования детей, получавших КМЗ не менее 2 лет и имевших как минимум две записи ЭЭГ до назначения КМЗ с обязательной регистрацией ЭЭГ во время лечения препаратом. В связи с известным фактом повышенного риска КМЗ-индуцированного ухудшения у больных с генерализованными пароксизмальными разрядами, из исследования были строго исключены пациенты с наличием ГСВ до назначения КМЗ. Для исключения возможных побочных эффектов политерапии антиконвульсантами были выбраны дети, получающие КМЗ в качестве монотерапии, либо не более двух АЭП одновременно. Регистрация ЭЭГ осуществлялась на 20-канальном электроэнцефалографе Nihon Kohden (альтернативно - 8-канальный прибор Schwarzer) с использованием моно- и биполярных отведений по системе 10-20.

Все дети прошли тщательное клиническое обследование. У 89% были проведены методы визуализации (КТ/МРТ), не выявившие четкой органической патологии. КМЗ был назначен в рекомендуемых терапевтических дозах для достижения оптимальной концентрации в крови (6-11 мг/мл). Токсических дозозависимых эффектов КМЗ не наблюдалось.

При анализе ЭЭГ визуально оценивались следующие параметры: фокальные изменения фоновой ЭЭГ-активности (ФИ) - как фокальное замедление, уменьшение амплитуды, либо подавление более быстрых частот; диффузные изменения ЭЭГ-активности (ДИ) - как полиморфное, билатерально-генерализованное замедле-

ние фоновой ЭЭГ-активности; фотопароксизмальная реакция (ФПР) – как возникновение нерегулярных спайков или спайков-и-волн в ответ на прерывистую фотостимуляцию; острые волны (ОВ) как потенциал, четко отличающийся от фоновой ЭЭГ активности с острым пиком, длительностью 70-200 мс; окципитальный дельта ритм (ОД) – как 3-4/сек ритм в затылочных отведениях, возникающий в группах при закрывании глаз и блокируемый их открыванием (данный ЭЭГ-паттерн был оценен в связи с сообщениями о его возможной связи с ГСВ (3,19). Нормальной ЭЭГ считалась запись без наличия эпилептиформной активности с нормальным распределением частот для возрастной группы пациента. Согласно установленным критериям, наличие ПТ (тета-позитивная группа 1) оценивалось как четкое наличие типичного парietального 4-7/с ритма как минимум в 1 ЭЭГ до начала терапии КМЗ. Соответственно, отсутствие ПТ – как минимум 2 ЭЭГ до начала терапии КМЗ с отсутствием типичного ПТ (тета-негативная группа 2).

Частота припадков оценивалась по результатам клинической документации и дневников приступов. Эффективность КМЗ оценивалась как выраженный эффект – отсутствие эпилептических приступов, либо урежение приступов более чем на 50%, слабый эффект – урежение 10-50%, либо отсутствие урежения. Ухудшением течения заболевания при терапии КМЗ считалось резкое учащение припадков, практически всегда ассоциированное с появлением качественно других приступов *de novo*.

Данные клинического и ЭЭГ-исследования заносились в специально разработанные для исследования анкеты. Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистического пакета программы MS Excel и процедур программы WinStat. В частности использовались базовые алгоритмы статистики, процедуры многомерного неметрического шкалирования и линейного дискриминантного анализа. Достоверность совпадения последовательности наблюдений до и после лечения определялась с использованием двухстороннего критерия Стьюдента.

Результаты: В исследовании приняло участие 119 больных эпилепсией детей в возрасте от 1 до 10 лет (77 мальчиков, 42 девочки), из которых 63 детей составили группу 1 (тета-позитивные) и 56 – группу 2 (тета-негативные). Средний возраст дебюта эпилепсии был 4.2 года, терапия КМЗ была назначена в среднем возрасте 5.3 года. Период наблюдения от 2 до 13 лет. 68 (43%) детей – получали АЭП до назначения КМЗ, остальные 57% были на монотерапии КМЗ. Достоверных различий в демографических данных группы 1 и группы 2 не наблюдалось. Всем пациентам был поставлен диагноз парциальной эпилепсии. По клинической характеристике припадков: 8 детей – с простыми парциальными приступами, 34 – со сложными парциальными приступами, 17 – с роландическими приступами (в рамках доброкачественной парциальной эпилепсии детского возраста), 60 – полиморфные приступы (вторично-генерализованные + парциальные).

Несмотря на отсутствие достоверных отличий в клинических и ЭЭГ-данных пациентов обеих групп перед назначением КМЗ, в группе 1 ответ на КМЗ был значительно хуже: выраженный эффект был у 14 (22%) пациентов, у 41 (65%) – слабый эффект либо его отсутствие. КМЗ-индуцированное ухудшение возникло у 8 (13%) детей в группе 1, при этом у данных пациентов параллельно наблюдалось появление ГСВ на ЭЭГ. У 9 человек с отсутствием эффекта КМЗ, но без четкого ухудшения течения заболевания наблюдалась отрицательная динамика ЭЭГ в виде появления ГСВ. В группе 2: выраженный эффект был у 42 (75%); неэффективность КМЗ у 14 (25%) пациентов. Ни у одного из пациентов группы 2 не отмечалось клинически провокации приступов, однако 2 детей также демонстрировали ГСВ в ходе лечения. Прогноз терапии КМЗ также был хуже в группе 1. Наблюдалась корреляция между возникновением ГСВ и неадекватным действием КМЗ, а также между улучшением/отсутствием ухудшения ЭЭГ и благоприятным прогнозом при терапии.

При учете всех анализируемых показателей достаточно четко выделяются группы пациентов со слабым, выраженным эффектом и ухудшением при терапии КМЗ. При этом наличие ПТ (Theta) позволяет с определенной долей достоверности прогнозировать у пациентов слабый либо выраженный эффект КМЗ, однако выделение группы с КМЗ-индуцированным ухудшением не представляется возможным. Это явно видно при визуализации структуры трех исследуемых групп при помощи многомерного неметрического шкалирования. Для определения конкретной структуры и параметров формальных диагностических правил сортировки вышеуказанных 3 групп использовался линейный дискриминантный анализ. С достаточно большим процентом распознавания стал возможным прогноз слабого либо выраженного эффекта КМЗ (ЛДФ1), однако четкий прогноз ухудшения при терапии КМЗ (ЛДФ2) даже при такой статистической обработке оказался невозможен.

Заключение: При проведении данного исследования мы исходили из гипотезы, что ПТ отражает субкомпенсированный антиэпилептической системой уровень эпилептогенеза и свидетельствует о большей вероятности появления ГСВ. Это утверждение поддерживают сообщения о манифестации детьми с ПТ впоследствии ГСВ на ЭЭГ, а также электрофизиологические исследования на моделях животных (2,4,6,8,10). Учитывая тот факт, что КМЗ-индуцированное ухудшение практически перманентно сопровождается возникновением на ЭЭГ генерализованных пароксизмальных разрядов, но значительная часть таких пациентов не демонстрирует ГСВ до назначения КМЗ, была предпринята попытка анализа ЭЭГ- и клинического эффекта терапии КМЗ у детей с наличием ПТ.

По результатам исследования наличие ПТ является предрасполагающим фактором к появлению ГСВ при терапии КМЗ (27%). Были получены данные о достоверно меньшей эффективности КМЗ у тета-позитивных детей при оптимальном контроле приступов лишь у 22%. Несмотря на наличие провокации приступов лишь у детей тета-позитивной группы, при анализе не оказалось возможным разделить по ЭЭГ- и кли-

ническим данным до назначения КМЗ группы с субоптимальным эффектом КМЗ и ухудшением на КМЗ-терапию; однако были выделены по данным до лечения группы со слабым и выраженным эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Callahan DJ, Noetzel MJ. Prolonged absence status epilepticus associated with carbamazepine therapy, increased intracranial pressure and transient MRI abnormalities. *Neurology* 1992; 42: 2198-201.
2. Doose H, Baire WK. Theta rhythms in the EEG: a genetic trait in childhood epilepsy. *Brain Dev* 1988; 10: 347-54.
3. Doose H. Genetic EEG traits in the pathogenesis of epilepsy. *J Epilepsy* 1997; 10: 97-110.
4. Doose H, Baire WK. Genetic factors in epilepsies with primarily generalized minor seizures. *Neuropediatrics* 1987; 18 (suppl. 1): 1-64.
5. Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D. Exacerbation of partial seizures and onset of nonepileptic myoclonus with carbamazepine. *Epilepsia* 1991; 32: 275-8.
6. Ferri R, Iliceto G, Carlucci V. Topographic EEG mapping of 3/s spike-and-wave complexes during absence seizures. *Ital J Neurol Sci* 1995; 16: 541-7.
7. Gloor P. Generalized epilepsy with spike-and-wave discharges: a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestation. *Epilepsia* 1979; 20: 571-88.
8. Gundel A, Doose H. EEG patterns in febrile convulsions – a multivariate analysis. *Neuropediatrics* 1986; 17: 3-6.
9. Loiseau P. Do antiepileptic drugs exacerbate seizures? *Epilepsia* 1998; 39: 2-4.
10. Miller JW, Turner GM, Gray BC. Anticonvulsant effects of the experimental induction of hippocampal theta activity. *Epilepsy Res* 1994; 18: 195-204.
11. Miyamoto A, Takanashi S, Oki J, Itoh J, Cho K. Exacerbation of seizures by carbamazepine in four children with symptomatic localization related epilepsy. *No To Hattatsu* 1995; 27: 23-8 (abstract).
12. Neufeld MY. Exacerbation of focal seizures due to carbamazepine treatment in an adult patient. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 359-61.
13. Okuno T, Ito M, Nakano S, Hattori H, Fujii T, Go T, Mikawa H. Carbamazepine therapy and long-term prognosis in epilepsy of childhood. *Epilepsia* 1989; 30: 57-61.
14. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 5-17.
15. Prasad AN, Stefanelli M, Nagarajan L. Seizure exacerbation and developmental regression with carbamazepine. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: 287-94.
16. Shields WD, Saslow E. Myoclonic, atonic and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology* 1983; 33: 1487-9.
17. Snead C, Hosey L. Exacerbation of seizures in children by carbamazepine. *N Engl J Med* 1985; 313: 916-21.
18. Talwar D, Arora MS, Sher PK. EEG changes and seizure exacerbation in young children treated with carbamazepine. *Epilepsia* 1994; 35: 1154-9.
19. Vogel F. Genetics and the Electroencephalogram. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000:208-215

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИЙ

А.И. Крапивкин, Т.В. Виноградова, П.А. Темин, Д.В. Стефани

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о возможной взаимосвязи эпилепсии с иммунными нарушениями. (Walker A. et al., 1969; Aarli J. et al., 1993; De Ponti F. et al., 1993; Темин П.А. и соавт., 1995; Vinogradova T. et al., 1996). Известно, что прием антиконвульсантных препаратов нередко сопряжен с выраженным иммуномодулирующим действием (De Ponti F. et al., 1993; Темин П.А. и соавт., 1995). В исследованиях E. Caldiroli и соавт. (1997) обнаружено, что длительный прием противосудорожных препаратов производных карбамазепина способствует повышению экспрессии периферических бензодиазепиновых рецепторов (pBZrs) на мембране нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. Гиперэкспрессия pBZrs на поверхности лейкоцитов может свидетельствовать о возможной клинической эффективности данного препарата и определять иммуномоделирующий эффект (Caldirol E. et al., 1998). J. Cinatl и соавт. (1996) обнаружен противоопухолевый эффект препаратов вальпроевой кислоты в культурах фибробластов человека, осуществляющийся за счет снижения экспрессии N-туса онкопротенинов на клеточной мембране. В ряде исследований показано, что у больных эпилепсией при длительном приеме противосудорожных препаратов относительно часто, в сравнении с общей популяцией, возникают аутоиммунные заболевания (Andersen P., Mosekild L., 1977; Blijham G. et al., 1984; Jain K. et al., 1991). Установлено также, что некоторые антиконвульсанты способствуют селективному снижению сывороточного уровня IgA с последующим развитием частых респираторных инфекций (Aarli J., 1976; Kanoh T., Uchino H., 1976; Fontana A., Grob P., 1979).

Литературные сведения о влиянии противосудорожных препаратов на иммунный статус пациентов с эпилепсией базируются на результатах исследований 15-30 летней давности. Полученные данные в ряде случаев носят противоречивый характер и рассматривались, как правило, с позиций негативного влияния антиконвульсантов на иммунитет. Отклонения в иммунном статусе, обнаруженные при приеме противосудорожных препаратов, не могут расцениваться как доказательства их иммунотоксичности только при наличии выраженных клинических проявлений. Поскольку трудно оценить в полной мере влияние отдельных антиконвульсантов на иммунный статус, в связи с использованием в клинической практике различных комбинаций противосудорожных препаратов для лечения эпилептических пароксизмов.