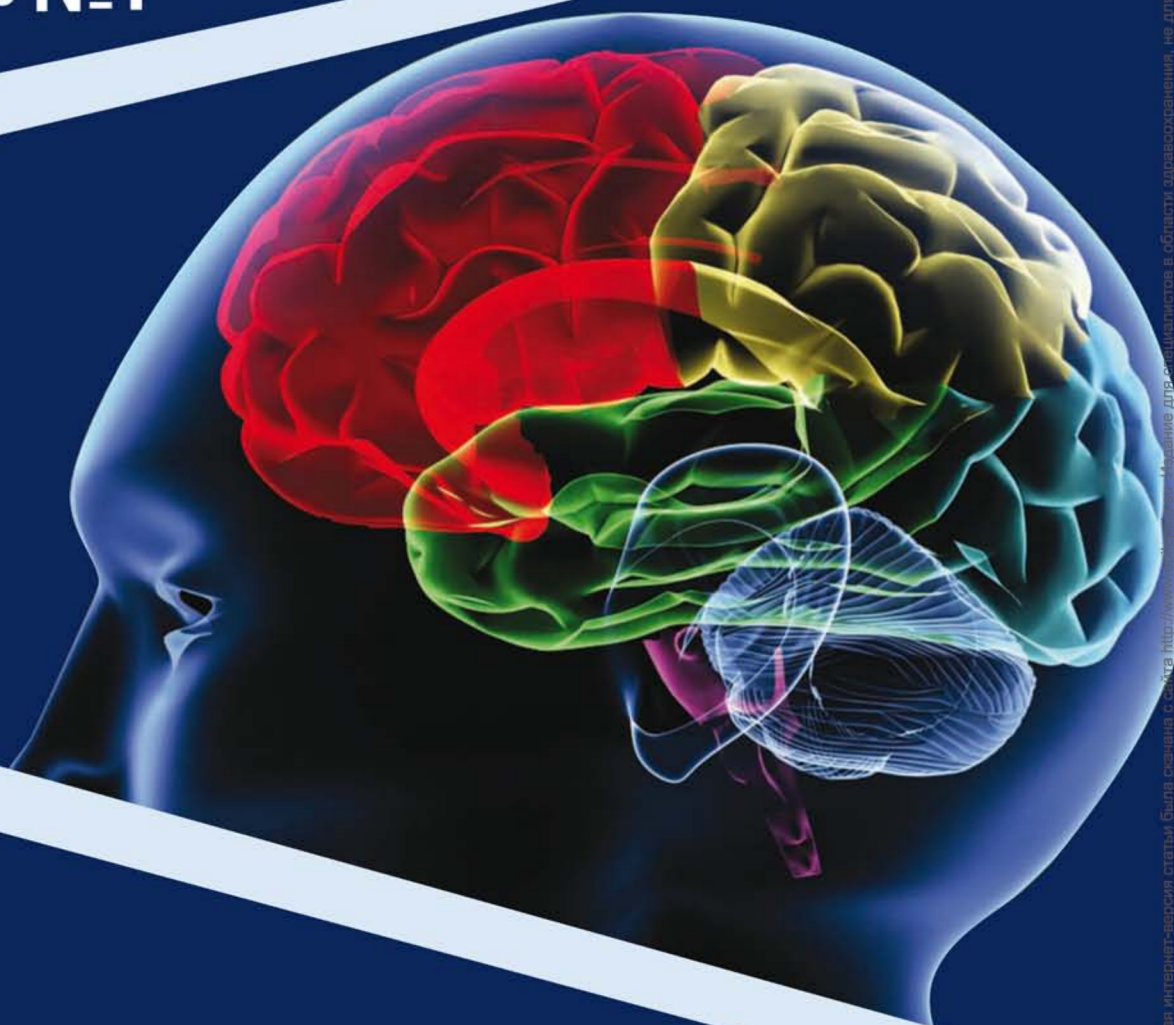


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2011 Том 3 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ КАРБАМАЗЕПИНОМ

Крикова К.В.¹, Бурд С.Г.²

¹ Старший научный сотрудник НЦПЗ РАМН

² Кафедра неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ

В настоящем обзоре рассмотрены современные модели эпилептогенеза, описаны изменения структуры мозга в процессе онтогенеза, а также возможный механизм развития аггравации приступов на фоне терапии карбамазепином. Отдельное внимание уделяется гамк-эргической нейротрансмиссии и целесообразности назначения карбамазепина в зависимости от возрастных, гендерных и физиологических факторов.

Ключевые слова: эпилепсия, карбамазепин, вальпроаты (Депакин), ГАМК

Современные представления о лечении эпилепсии связаны с применением различных противосудорожных препаратов, позволяющих добиться у 70% пациентов медикаментозной ремиссии. На сегодняшний день в РФ зарегистрировано 12 ПЭП (противосудорожных препаратов), которые условно разделяют на «традиционные»: барбитураты, фенитоин, карбамазепин, этосуксимид, вальпроат и «новые»: ламотриджин, топирамат, окскарбазепин, леветирacetам, габапентин, прегабалин, лакозамид. Спектр эффективности указанных антиконвульсантов варьирует в зависимости от типа приступа и формы эпилепсии.

Существующие рекомендации применения ПЭП значительно различаются между экспертными группами. Так, педиатры, эксперты при парциальных приступах с вторичной генерализацией, рекомендуют начинать лечение с карбамазепина или окскарбазепина; Шотландская межуниверситетская сеть рекомендует следующий перечень препаратов: КБЗ – карбамазепин; ЛТД – ламотриджин; ОКС – окскарбазепин; ФТ – фенитоин; ТПМ – топирамат; ВПА – вальпроат. В рекомендациях управления по контролю за продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) содержатся указания инициализировать терапию ФБ (фенобарбитал), ФТ (фенитоин), КБЗ (карбамазепином), ОКС (окскарбазепином) и ТПМ (топираматом) (Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D., 2005). Согласно рекомендации Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE) наиболее целесообразным считается назначение окскарбазепина в каче-

стве начальной терапии впервые выявленных или ранее не леченных парциальных судорог с вторичной генерализацией у детей (уровень доказательности А). В тоже время ни один ПЭП в настоящее время не обладает самым высоким уровнем достоверности эффективности в лечении генерализованных тонико-клонических судорог. Тем не менее на основании данных об эффективности, полученных при мета-анализах карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, топирамат и вальпроат считаются возможно эффективными в лечении парциальных и вторично-генерализованных судорожных приступов, а окскарбазепин рассматривается как потенциально эффективный. При этом стоит отметить, что несмотря на рекомендации по применению карбамазепина при фокальных приступах, ILAE подчеркивает риски аггравации тонико-клонических приступов и других генерализованных приступов при назначении карбамазепина, фенитоина, окскарбазепина и рекомендует проявлять должное внимание при их использовании (Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al., 2006). Ограничения использования карбамазепина из-за риска неэффективности/аггравации существуют при появлении феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ, а также у пациентов с синдромами генерализованной эпилепсии включая типичные и нетипичные абсансы, миоклонические, атонические, тонические приступы и генерализованные тонико-клонические приступы (Perucca et al., 1998).

Настоящий обзор посвящен обсуждению возможных механизмов аггравации приступов при терапии КБЗ.

Основной вклад в противосудорожный эффект карбамазепина вносит блокада потенциал-зависимых натриевых каналов (Willow et al., 1985). Кроме того, КБЗ взаимодействует с различными другими каналами и рецепторами, включая ГАМК рецепторы, K⁺ каналы L-типы Ca²⁺ каналов, и аденозин-связывающие сайты в головном мозге (Gasser et al., 1988; Olpe et al., 1991; Granger et al., 1995; Schirrmacher et al., 1995).

Предполагается, что аггравацию при идиопатических генерализованных эпилепсиях могут вызывать

Типы приступов	Могут агgravироваться	Могут впервые развиваться
Абсансы	КБЗ, ФНТ, ЭТС, ВПА, ОКЗ, ВГБ, ТГБ	КБЗ, ОКЗ, ЛМТ, ВГБ, ТГБ
Атипические абсансы	КБЗ, ОКЗ	КБЗ, ОКЗ, ФБ, ЛМТ
Миоклонии	КБЗ, ФНТ, ОКЗ, ВГБ, ТГБ, ЛМТ, ЛВТ, ПГБ, БЗ	КБЗ, ВГБ, ГБП, ЛМТ, ПГБ, БЗ
Негативные миоклонии	КБЗ, ФБ, ВПА, ЛМТ	ЛТГ, ЗНЗ, ВПА
Генерализованные	КБЗ, ФБ, ОКЗ, ВГБ, ЭСМ, ТПМ	КБЗ

КБЗ – карбамазепин; ФНТ – фенитоин; ЭТС – этосуксимид; ВПА – вальпроевая кислота; ОКБЗ – окскарбазепин; ВГП – вигабатрин; ТГБ – тиагабин; ЛМТ – ламотриджин; ФБ – фенобарбитал; ЛВТ – левитирацитам; ПГБ – прегабалин; БЗД – бензодиазепин; ГБП – габапентин; ЗНС – зонисамид; ТПМ – топирамат. По материалам Hanna Lauren – 2007

Таблица 1. Препараты с агgravирующим приступы действием.

Препараты	Na+-каналы	Глутамат-рецепторы	Ca2+-каналы	ГАМК-рецепторы	Карбоангидраза
Фенитоин	++	-	-	-	-
Карбамазепин	++	-	+ (L-тип)	+	-
Ламотриджин	++	-	+ (L-тип)	-	-
Вальпроаты	+	+ (?)	+ (T-тип)	+	-
Фелбамат	+	NMDA	+ (L-тип)	+	-
Топирамат	+	AMPA/K	+ (L-тип)	+	+
Фенобарбитал	-	AMPA/K	-	++	-
Этосуксимид	-	-	++ (T-тип)	-	-

Таблица 2. Механизмы действия основных ПЭП.

препараты с узким спектром противозепилептического действия (карбамазепин, фенитоин, вигабатрин, тиагабин, окскарбамазепин, габапентин) (табл. 1, 2).

В тоже время механизмы развития специфической агgravации у ГАМК-эргических ПЭП и блокаторов натриевых каналов различны. Для ГАМК-эргических ПЭП основными механизмами специфической агgravации принято считать синхронизацию нейронов, участвующих в таламокортикальных взаимоотношениях, и чрезмерную активацию ГАМК-рецепторов. Как уже отмечалось, из этой группы препаратов специфическую агgravацию наиболее часто вызывают вигабатрин, тиагабин, а также карбамазепин. Несмотря на то что среди механизмов действия КБЗ основной эффект отводится блокированию натриевых каналов, именно модуляция ГАМК А рецепторов лежит в основе агgravации ряда приступов на фоне терапии данным препаратом. (Liu L, et al., 2006).

Рассмотрим более детально механизм гамк-эргической нейротрансмиссии. Гамма-аминомасляная кислота синтезируется из глутамата глутамин декарбокселаза (GAD) и хранится в везикулах в пресинаптических терминалях. Под действием раздражения ГАМК высвобождается в синаптическую щель и взаимодействует с постсинаптическим ГАМК А рецептором. ГАМК А рецептор связан с постсинаптической мембраной якорным белком – гефрином. ГАМК удаляется из синаптической щели при помощи специфического транспортера (GAT), расположенного на пресинаптической нервной терминали и ближних клеточных мембранах глии, после чего ГАМК опять превращается в глутамат посредством ГАМК транс-

миназы (GABAT). В глиальных клетках глутамат может дальше метаболизироваться в глутамин, который легче захватывается аминокислотными транспортерами нейронов и, в дальнейшем, используется для синтеза ГАМК. ГАМК В рецепторы, расположенные на пресинаптических ГАМК-эргических нервных терминалях, подавляют выброс ГАМК, ингибируя вход Ca2+ в клетку (по материалам Hanna Lauren, 2007).

ГАМК взаимодействует с тремя типами рецепторов: GABAA, GABAB и GABAC. Ранний трофический эффект ГАМК в основном регулируется активацией ионотропного GABAA рецептора.

GABAA рецепторы представляют собой пентамерные комплексы, состоящие из нескольких субъединиц, принадлежащих к 5 семействам (α1–6, β1–4, γ1–3, δ, ρ1–2) мембранных белков, связанных с синаптическим якорным белком гефрином и цитоскелетом (рис. 1).

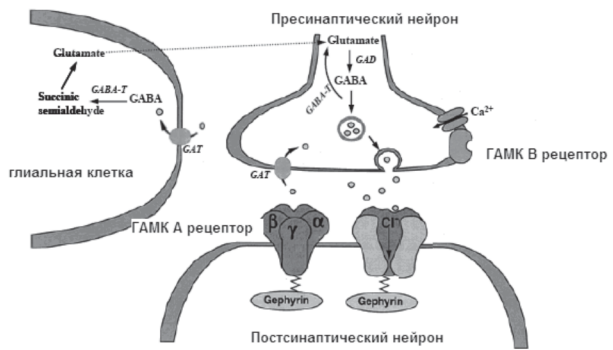


Рисунок 1. ГАМК-эргический синапс.

Данные субъединицы могут объединяться в различных комбинациях, которые *in vivo* в основном представлены изоформами α , β и γ , что обеспечивает высокую вариабельность ГАМК А рецепторов (Mohler, 2006). Структурное разнообразие данных рецепторов определяет их функциональные свойства (в том числе кинетику канала, аффинность к лиганду, параметры десенситизации), и, кроме того, определенные клеточные линии могут экспрессировать различные изоформы ГАМК А рецепторов. Таким образом клетки могут обладать различной чувствительностью к ГАМК-эргической активации.

На ранних стадиях онтогенеза состав субъединиц ГАМК А рецепторов может отличаться от такого во взрослом состоянии – как было показано в исследовании Cobas et al. (1991), данный динамический процесс может регулироваться и самой ГАМК.

Несмотря на то что комплексы субъединиц варьируют в различных клеточных типах, существуют основные правила, определяющие изменения в составе рецепторов по мере развития. На ранних этапах онтогенеза наиболее широко распространены $\alpha 2$, $\beta 2/3$ субъединицы при значимом дефиците субъединиц $\alpha 1$ (Hornung and Fritschy, 1996). По мере роста происходит плавное замещение рецепторов, содержащих $\alpha 2$ субъединицы, молекулами, содержащими $\alpha 1$ субъединицы, при этом экспрессия $\beta 2/3$ субъединиц остается неизменной. Переход с $\alpha 2$ на $\alpha 1$ субъединицы совпадает с формированием синапсов и может быть связан с появлением синаптического ингибирования. Для $\gamma 2$ субъединицы показан высокий уровень экспрессии на ранних стадиях, т. к. она необходима для постсинаптических кластеризованных ГАМК А рецепторов (Essrich et al., 1998). Тоническая

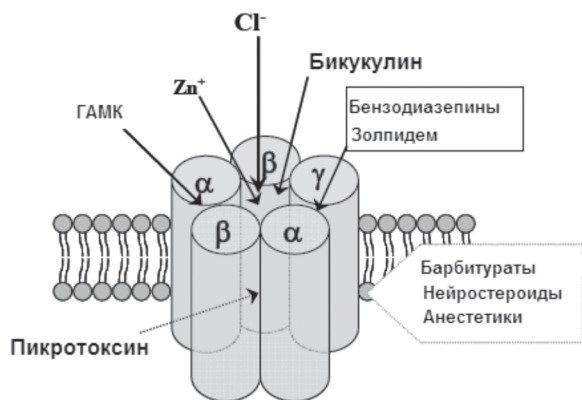


Рисунок 2. Основные сайты связывания ГАМК А рецепторов. Сайты связывания для ГАМК и бензодиазепинов расположены во внеклеточном пространстве на поверхности α/β и $\alpha/\gamma 2$ субъединиц рецептора, соответственно. Другие сайты, специфичные для барбитуратов, нейростероидов, анестетиков и алкохоля могут быть расположены в М районе, тогда как другие связывающие сайты, в том числе Zn^{2+} и пикротоксина, как правило, располагаются рядом с порой Cl^- канала. По материалам (Hanna Lauren, 2007).

ГАМК-эргическая активность, проявляющаяся на ранних стадиях развития, обусловлена наличием различных субъединиц рецептора, в частности δ или $\alpha 5$ (Farrant and Nusser, 2005).

Показано, что для ряда противоэпилептических препаратов взаимодействие с определенными субъединицами ГАМК А рецепторов, а также эффективность терапии, обусловлена возрастными особенностями (Rudolph et al., 1999; Crestani et al., 2002) (рис. 2). Кроме того, существует ряд свидетельств того, что наличие приступов на ранней стадии развития может вызывать изменения в ингибиторной нейротрансмиссии, а также в профиле экспрессии субъединиц ГАМК А рецептора.

В зрелом головном мозге активация ГАМК А рецепторов приводит к внутриклеточному току хлора, что выражается в гиперполяризации клетки. В то же время в незрелых нейронах (в неонатальном периоде и в детском возрасте) активация ГАМК А рецепторов приводит к деполяризации и генерации возбуждения (LoTurco et al., 1995; Ben-Ari et al., 2007; Ge et al., 2007; Wang and Kriegstein, 2009). Как следствие незрелые ГАМК-эргические синапсы будут передавать возбуждение, что может быть одним из факторов эпилептогенеза и согласуется с высокой частотой приступов в постнатальном периоде (Ben-Ari Y et al., 2007).

Деполяризующий эффект ГАМК в развивающихся нейронах обусловлен выходом хлора, а не поступлением его внутрь клетки в результате активации ГАМК А рецепторов. Данный феномен опосредован более высокой концентрацией ионов хлора внутри клетки на ранних стадиях развития, по сравнению со взрослым состоянием. Такой обратный градиент хлора определен высоким уровнем экспрессии $Na^+/K^+/Cl^-$ котранспортера, NKCC1 (Blaesse et al., 2009), который переносит хлор внутрь незрелого нейрона, и низким уровнем экспрессии $+/Cl^-$ котранспортера KCC2, который в обычных условиях обеспечивает отток ионов хлора из зрелых клеток (Rivera et al., 1999). Данная хлор-опосредованная деполяризация приводит к генерации сильного возбуждающего импульса, который запускает потенциал действия (Leinekugel et al., 1997) и открывает потенциал-зависимые кальциевые каналы. В свою очередь, это приводит к входу кальция в клетку и постепенному возрастанию его концентрации (Yuste and Katz, 1991; Tozuka et al., 2005; Goffin et al., 2008), что обуславливает различные трофические эффекты. Переход с ГАМК-эргического возбуждения на ингибирование происходит при повышении экспрессии KCC2-транспортеров по мере развития мозга.

Роль катионного хлор-котранспортера в контроле природы ГАМК А ответа представляет собой универсальный механизм, который сохранился на протяжении эволюции и который наблюдается в различных районах мозга и у различных неродственных видов животных (Blaesse et al., 2009).

Ранние исследования *in vitro* показали, что КБЗ

действует как позитивный аллостерический модулятор на ГАМК А рецепторы в культурах кортикальных нейронов (Granger et al., 1995). Агонисты ГАМК А рецепторов, инъекцированные в таламус, обладают различным эффектом в зависимости от сайта аппликации. Тогда как микроинъекция мусцимола (агониста ГАМК А рецепторов) в вентробазальный район таламуса (VB) приводила к аггравации приступов микроинъекции той же субстанции в ретикулярные ядра таламуса (RT) ингибировали их развитие (Hosford et al., 1997). Паттерн активации ГАМК А рецепторов в различных районах мозга клинически важен для регуляции таламокортикальной осцилляторной активности и абсансных приступов.

В эксперименте *in vivo* на модельных крысах линии GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats) было показано, что эффект КБЗ может отличаться в различных отделах таламуса (Liu et al., 2006). При аппликации КБЗ изменения в активности рецепторов регистрировались именно в VB зоне, но не в RT. Повышение активности ГАМК А рецепторов в VB может приводить к гиперполяризации таламокортикальных нейронов, что, в свою очередь, может повышать де-инaktivацию кальциевых каналов Т-типа, таким образом возрастает осцилляторно таламокортикальная активность и развиваются абсансные приступы (Danober et al., 1998).

Данное положение может быть обусловлено молекулярной гетерогенностью ГАМК А рецепторов в таламусе. VB содержит высокий уровень $\alpha 1$, $\alpha 3-5$, $\beta 2$, и δ субъединиц при видимом отсутствии $\alpha 3$ and $\beta 3$ субъединиц. В тоже время, в RT районе наблюдается высокий уровень экспрессии $\alpha 3$, $\beta 1$, и $\beta 3$ субъединиц и низкий $\alpha 1$, $\alpha 4$, $\beta 2$, и δ субъединиц (Pirker et al., 2000). Различная комбинация субъединиц в данных районах выражается в функционально различных типах рецепторов. По-видимому, $\alpha 1$, $\alpha 4$, $\beta 2$, и δ субъединицы могут играть определяющую роль во взаимодействии КБЗ с ГАМК А рецепторами в VB. Данное предположение согласуется с возрастной изменчивостью в экспрессии различных субъединиц ГАМК А рецептора. Таким образом взаимодействие КБЗ с $\alpha 1$ субъединицей ГАМК А рецептора в VB может лежать в основе аггравации возрастно-зависимых приступов, в частности абсансов.

Интересно, что созревание ГАМК-эргического сигнального пути носит гендерно-зависимый характер. Это выражается, в частности, в возрастании уровня экспрессии $\alpha 1$ субъединицы в substantia nigra у молодых самок крыс (Ravizza T, et al., 2003) и повышении экспрессии $\gamma 1$ субъединицы в медиальном предзрительном поле молодых самцов (Nett ST, et al., 1999). В substantia nigra pars reticulata (SNR), уровень экспрессии КСС2 мРНК у самок, как правило, превышает таковой у самцов в детском и юношеском возрасте. (Galanopoulou AS, et al., 2003). Данное положение объясняет более раннее проявление эффекта ГАМК-эргической гиперполяризации у женщин в отличие от

мужчин (Kyrozis A, et al., 2006; Galanopoulou AS, et al., 2003). Та же тенденция наблюдается и в случае более раннего эффекта ГАМК-эргической гиперполяризации в допамин-эргических нейронах substantia nigra pars compacta у крыс самок по сравнению с самцами (Galanopoulou AS, et al., 2006). Таким образом в процессе нейронального онтогенеза может наблюдаться различный паттерн ГАМК-эргической сигнализации – физиологическая или патофизиологическая активация данных рецепторов может приводить к различному эффекту у мужчин и женщин.

Среди противоэпилептических препаратов различают ПЭП, для которых ГАМК А рецепторы представляют собой первичные или вторичные мишени (Meldrum, Rogawski, 2007). Они включают в себя препараты, повышающие ГАМК-эргический эффект посредством прямого взаимодействия с рецепторами (бензодиазепины, барбитураты, топирамат, карбамазепин, фенитоин, фелбамат) или косвенного за счет увеличения количества доступного ГАМК (тиагабин, вигабатрин, габапентин, вальпроаты) (Czuczwar SJ and Patsalos PN., 2001; Granger P et al., 1995; Kume A et al., 1996; Meldrum, Rogawski, 2007; Quilichini PP et al., 2006). Более того, определенные ПЭП могут снижать деполаризующий эффект ГАМК А рецепторов за счет ингибирования карбоангидразы (топирамат, зонизамид, ацетозоламид). (De Simone G et al., 2005; Dodgson SJ et al., 2000; Masereel B et al., 2002; Nishimori I et al., 2005; Reiss WG and Oles KS, 1996).

Известно, что целый ряд эпилептических синдромов ассоциирован с генетическими мутациями ГАМК А рецепторов, приводящими к изменению функционирования последних. Нарушения ГАМК-эргической трансмиссии также могут быть опосредованы мутациями в переносчиках-транспортерах, поддерживающих градиентную концентрацию ионов.

Приступы наиболее распространены в неонатальном и детском возрасте – периоде, когда нервная система еще полностью не сформировалась (Hauser W. A., 1990; Hauser et al., 1935-1984; Moshy S. L., 1987). Интересно, что у пациентов с височно-лобной эпилепсией (ВЛЭ) – одной из труднокурабельных форм заболевания – наблюдаются изменения в ГАМК-эргической сигнализации (Babb T. L. and Brown W. J., 1987; Bourgeois B. F., 1998; Engel J., 1996; Galanopoulou AS et al., 2002). В анамнезе пациентов с данным диагнозом часто описывают длительные неонатальные приступы, предшествующие развитию этой формы эпилепсии (Mathern GW et al., 1995). В человеческих образцах тканей, полученных в результате резекции височно-лобных отделов пациентов с ВЛЭ и склерозом гиппокампа, было выявлено уменьшение количества нейронов, а именно иммунореактивных клеток с ГАМК А рецепторами в соответствующих чувствительных зонах гиппокампа (CA1, CA3, hilus) (Loup F et al., 2000). Оставшиеся нейроны и интернейроны демонстрировали изменения в морфологии, экспрессии и субклеточном распределении

субъединиц ГАМК А рецепторов, что частично совпадает с паттерном, наблюдаемым в молодых возрастных группах (на основании экспериментальных данных). Специфично, что данные изменения включают в себя повышение уровня экспрессии $\alpha 2$, $\alpha 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\gamma 2$ субъединиц в соме и апикальных дендритах при одновременном снижении в базальных дендритах, снижение уровня экспрессии $\alpha 1$ субъединицы в секторах CA1, CA2, и CA, уменьшение $\alpha 1$ и возрастание $\alpha 2$ экспрессии в CA2 (Loup F et al., 2000).

С позиции фармакологии результаты данных работ можно интерпретировать, как свидетельства того, что эпилептическое состояние может быть ассоциировано с потерей чувствительности к ГАМК-эргическим препаратам, особенно к бензодиазепинам и карбамазепину, по меньшей мере, в определенных нейронах гиппокампа (Chugani DC et al., 2001). На экспериментальных моделях подтверждено, что некоторые из этих изменений могут происходить после длительных приступов и носить кратковременный или длительный характер. Интересно, что эффект длительных приступов на экспрессию и функционирование ГАМК А рецепторов различается у молодых крыс – данное наблюдение может частично объяснить различные последствия эпилептического статуса у очень молодых и старых индивидуумов.

Несмотря на более высокую чувствительность к приступам незрелый мозг гораздо менее подвержен острым повреждениям, эпилептогенезу и длительным когнитивным дисфункциям, по сравнению со зрелым мозгом (Galanopoulou A. S. et al., 1987). Многие ученые полагают, что помимо бесспорной роли ГАМК-эргической нейротрансмиссии в супрессии приступов, в определенных условиях ГАМК-эргическая сигнализация обуславливает появление интериктальных эпилептических разрядов за счет повышения нейрональной синхронизации (Babb T. L. et al., 1989; Kohling R. et al., 1998; Kostopoulos G. and Antoniadis G., 1992). Так, в исследовании Cohen I. et al., 2002 было продемонстрировано, что подобная активность, которая детектируется *in vitro* в тканях пациентов, перенесших хирургическую резекцию вследствие мезиальной височно-долевой эпилепсии, подавлялась ГАМК А или глутамат-антагонистами (Cohen I. et al., 2002). Данный эффект был ассоциирован с позитивным сдвигом потенциала ЕГАМК пирамидальных нейронов.

Независимые исследования Palma E. et al. (2006) показали, что при инъекции клеточных мембран тканей пациентов с эпилепсией в ооциты *Xenopus*, регистрируются деполяризующие ГАМК-эргические токи, что обусловлено активацией NKCC1 или торможением KCC2 (Palma E. et al., 2006). В работе Bertelli et al. (2007) описано снижение уровня экспрессии Clc2 изоформы в височно-лобных тканях индивидуумов с эпилепсией. Более того, у пациентов с кортикальной дисплазией и рефрактерной эпилепсией высокий уровень экспрессии NKCC1 и аномальное внеклеточ-

ное распределение KCC2 было показано в каждом из случаев (Aronica E. et al., 2007; Munakata M. et al., 2007). Похожие результаты были получены на экспериментальных моделях приступов. Гиппокампальный киндлинг у взрослых мышей приводил к снижению экспрессии KCC2 в гиппокампе, посредством активации BDNF/trkB пути (Rivera C. et al., 2002). Амигдаларный киндлинг взрослых мышей приводил к повышению уровня NKCC1 в пириморфной коре (Okabe A. et al., 2002) и зубчатой извилине (Okabe A. et al., 2003); снижению уровня экспрессии KCC1 and Clc2 в зубчатой извилине, а Clc2 – в CA1 пирамидальном районе гиппокампа, но не оказывал эффект – на KCC2 (Okabe A. et al., 2003). В модели *in vitro* Khalilov et al. (2003) показано, что наличие приступов в нативном к терапии гиппокампе опосредует переключение ГАМК-эргической сигнализации на деполяризующую функцию, что характерно для незрелого мозга и важно для генерации иктальных приступов (Khalilov I. et al., 2003; Khalilov I. et al., 2005).

Интересным представляется то предположение, что в основе механизма вторичной билатеральной синхронизации, которая по одним источникам наблюдается у 17–36% детей с неблагоприятным течением симптоматических и/или криптогенных фокальных эпилепсий (Gobbi G. et al., 1989), а по другим (Beamanoir A. and Mira L., 2003) – в 31% фокальных эпилепсий, резистентных по отношению к противоэпилептическим средствам, лежит описанный выше ГАМК-эргический механизм.

В пользу данной гипотезы свидетельствует также определенная локальная обусловленность развития данного феномена – так, согласно Tuckel K. et al., 1952; Beamanoir A. and Mira L., 2003, он развивается преимущественно в лобных (51%) и височных долях (28%). При этом в процессе онтогенеза лобные доли созревают одними из последних, а в процессе роста изменяется функциональный и структурный профиль ГАМК А рецепторов, и, кроме того, незрелый мозг является наиболее уязвимым к развитию приступов, что может быть также обусловлено поздним переходом с возбуждающей ГАМК-эргической функции на тормозящую. Во-вторых, наличие резистентности к терапии может привести к переключению ГАМК-эргической нейротрансмиссии с тормозящей на aberrantную деполяризующую функцию.

Стоит также привести гипотезу о том, что основной паттерн экспрессии субъединиц ГАМК А рецепторов и их фармакологический профиль в незрелом мозге по многим параметрам схож с таковым у взрослых животных с височно-лобной эпилепсией. Таким образом мозг страдающего эпилепсией взрослого животного, по-видимому, претерпевает обратный переход на раннюю стадию развития, что может быть важным фактором при подборе и назначении терапии (Rivera et al., 2005).

Описанные экспериментально-клинические данные подтверждаются на практике, избирательным

применением различных ПЭП в зависимости от возраста и локализации эпилептогенного очага при фокальных эпилепсиях. Указание ILAE на осторожное применение препаратов карбамазепина при различных типах приступов может быть связано как раз с избирательным (не мультимодальным) действием.

Активация ГАМК в условиях незрелого мозга, как было описано ранее, приводит к обратному действию, вместо ингибирования происходит деполяризационный сдвиг, вызывающий патологическую активацию головного мозга. Поэтому в неонатальном периоде и детям раннего возраста следует назначать препараты с мультинаправленным механизмом действия, например, вальпроаты (Депакин), топирамат.

Представленные патогенетические механизмы, подтверждаются и клиническими данными. Так в работах Болдыревой С. Р., Ермакова А.Ю. (2010) показано отсутствие эффекта при назначении карбама-

зепина при фокальных приступах у детей до 1 года, при высокой эффективности вальпроатов (Депакина). Эффективность карбамазепина возрастает с возрастом, т. е. подтверждает описанные экспериментально-патогенетические данные (Болдырева С. Р., Ермаков А. Ю., 2010).

Таким образом при применении карбамазепина активация ГАМК А рецепторов может способствовать синхронизации в системе активация-инактивация натриевых каналов нейронов тормозных церебральных структур и усилению деполяризующего эффекта. Приведенные в данном обзоре свидетельства позволяют сделать предположение об осторожном назначении КБЗ пациентам с эпилепсией детского возраста (включая неонатальный), а также при резистентности к ПЭП-терапии и наличию в анамнезе феномена вторичной билатеральной синхронизации.

Список литературы:

- Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при височной медиальной эпилепсии у детей. // Журнал Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 4. – 2010. – 42-47.
- Aronica E., Boer K., Redeker S., Spliet W. G., van Rijen P. C., Troost D., Gorter J. A. (2007), *Neuroscience*; 145 (1): 185–96.
- Babb T. L., Brown W. J. (1987) . In: Engel J. J., editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. N. Y.: Raven Press; pp. 511–540.
- Babb T. L., Pretorius J. K., Kupfer W. R., Crandall P.H. (1989) *J. Neurosci.*; 9 (7): 2562–74.
- Beamanoir A., Mira L. (2003) Eds. Beamanoir A., et al. Milan, Italy: John Libbey Eurotext: 195-205.
- Beamanoir A., Mira L. (2003), Eds. Beamanoir A., et al. Milan, Italy: John Libbey Eurotext 2003: 195-205
- Ben-Ari Y., Gaïarsa J. L., Tyzio R., Khazipov R. (2007), *Physiol Rev*. Oct; 87 (4): 1215–84
- Bertelli M., Cecchin S., Lapucci C., de Gemmis P., Danieli D., d'Amore E. S., Buttolo L., Giunta F., Mortini P., Pandolfo M. (2007) . *Biochim. Biophys. Acta.*; 1772 (1): 15–20
- Blaesse P., Airaksinen M. S., Rivera C., Kaila K. (2009), *Neuron*. Mar 26; 61 (6): 820–38.
- Bourgeois B. F. (1998), *Brain Dev.*; 20 (3): 135–41.
- Chugani D. C., Muzik O., Juhasz C., Janisse J. J., Ager J., Chugani H. T. (2001) . *Ann. Neurol.*; 49 (5): 618–26
- Cobas A., Fairén A., Alvarez-Bolado G., Sánchez M. P. (1991), *Neuroscience.*; 40 (2): 375–97
- Cohen I., Navarro V., Clemenceau S., Baulac M., Miles R. (2002) *Science.*; 298 (5597): 1418–21.
- Crestani F., Assandri R., Tдuber M., Martin J. R., Rudolph U., (2002), *Neuropharmacology*. Sep; 43 (4): 679–84.
- Czuczwar S. J., Patsalos P. N. (2001), *CNS Drugs*. (2001) ; 15 (5): 339–50.
- Czuczwar S. J., Patsalos P. N. (2001), *CNS Drugs*. 2001; 15 (5): 339–50.
- Danover L., Deransart C., Depaulis A., Vergnes M., Marescaux C. (1998), *Prog Neurobiol*. May; 55 (1): 27–57
- De Simone G., Di Fiore A., Menchise V., Pedone C., Antel J., Casini A., Scozzafava A., Wurl M., Supuran CT. (2005) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 15 (9): 2315–20.
- Dodgson S. J., Shank R. P., Maryanoff B. E. (2000), *Epilepsia.*; 41 (Suppl 1): S35–9.
- Engel J. Jr. (1996), *Epilepsy Res*. 1996; 26 (1): 141–50.
- Essrich C., Lorez M., Benson J. A., Fritschy J. M., Löscher B. (1998) *Nat Neurosci*. Nov; 1 (7): 563–71
- Farrant M., Nusser Z. (2005), *Nat Rev Neurosci*. Mar; 6 (3): 215–29
- Galanopoulou AS, Kyrozis A, Claudio OI, Stanton PK, Moshé SL. (2003), *Exp. Neurol.*; 183 (2): 628–637
- Galanopoulou A.S., Vidaurre J., Moshé S.L. (2002), *Dev. Neurosci.*; 24 (5): 355–63
- Galanopoulou A.S., Vidaurre J., Moshé S.L. (2002) . *Dev. Neurosci.*; 24 (5): 355–63.
- Galanopoulou AS. (2006) . *Eur. J. Neurosci.*; 23 (9): 2423–30.
- Gasser T., Reddington M., Schubert P. (1988), *Neurosci Lett.*, Aug 31; 91 (2): 189–93
- Ge S., Pradhan D.A., Ming G.L., Song H. (2007), *Trends Neurosci*. Jan; 30 (1): 1–8.
- Gobbi G., Tassinari C.A., Roger J, et al. (1989), *Neurol Physiol Clin*; 19: 209–18.
- Goffin D., Aarum J., Schroeder J.E., Jovanovic J.N., Chuang T.T. (2008), *J. Neurochem*. Nov; 107 (4): 964–75
- Granger P., Biton B., Faure C., Vige X., Depoortere H., Graham D., Langer S.Z., Scatton B., Avenet P. (1995), *Mol Pharmacol.*, Jun; 47 (6): 1189–96
- Granger P., Biton B., Faure C., Vige X., Depoortere H., Graham D., Langer S.Z., Scatton B., Avenet P. (1995), *Mol Pharmacol*. 1995; 47 (6): 1189–96
- Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. (1935-1984) *Epilepsia*. 34 (3): 453–68.
- Hauser W.A. (1990) *Neurology.*; 40 (5 Suppl 2): 9–13.
- Hornung J.P., Fritschy J.M. (1996), *J. Comp Neurol*. Apr 8; 367 (3): 413–30
- Hosford D.A., Wang Y., Cao Z. (1997), *Epilepsy Res*. Apr; 27 (1): 55–65.
- Khalilov I., Holmes G.L., Ben-Ari Y. (2003) *Nat. Neurosci.*; 6 (10): 1079–85.
- Khalilov I., Le Van Quyen M., Gozlan H., Ben-Ari Y. (2005) *Neuron.*; 48 (5): 787–96
- Kohling R., Lucke A., Straub H., Speckmann E.J., Tuxhorn I., Wolf P., Pannek H., Oppel F. (1998), *Brain*; 121 (Pt 6): 1073–87.
- Kostopoulos G., Antoniadis G. (1992) *Epilepsy Res.*; 8 (Suppl): 125–33
- Kume A., Greenfield L.J. Jr., Macdonald R.L., Albin R.L. (1996), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 277 (3): 1784–92.
- Kyrozis A., Chudomel O., Moshé S.L., Galanopoulou A.S. (2006) . *Neurosci. Lett*. May 1; 398 (1–2):
- Laure H., (2007), TURUN YLIOPISTON JULKAISUJA ANNALES UNIVERSITATIS TURKUENSIS SARJA – SER. D OSA – TOM. 781
- Leinekugel X., Medina I., Khalilov I., Ben-Ari Y., Khazipov R. *Neuron*. (1997) Feb; 18 (2): 243–55
- Liu L., Zheng T., Morris M.J., Wallengren C., Clarke A.L., Reid C.A., Petrou S., O'Brien T.J. (2006), *J. Pharmacol Exp Ther*. Nov; 319 (2): 790–8.
- LoTurco J.J., Owens D.F., Heath M.J., Davis M.B., Kriegstein A.R. (1995) *Neuron*. Dec; 15 (6): 1287–98
- Loup F., Wieser H.G., Yonekawa Y., Aguzzi A., Fritschy J.M. (2000) . *J. Neurosci.*; 20 (14): 5401–19

48. Masereel B., Rolin S., Abbate F., Scozzafava A., Supuran C.T. (2002) J. Med. Chem.; 45 (2): 312–20,
49. Mathern G.W., Pretorius JK, Babb T.L. (1995), J. Neurosurg; 82 (2): 220–7
50. Meldrum B.S., Rogawski MA. (2007), Neurotherapeutics; 4 (1): 18–61
51. Meldrum B.S., Rogawski M.A. (2007), Neurotherapeutics; 4 (1): 18–61.,
52. Mhler H. (2006), Cell Tissue Res. Nov; 326 (2): 505-16.
53. Mosh S.L. Epileptogenesis and the immature brain. (1987) Epilepsia; 28 (Suppl1): S3–15
54. Mosh S.L. Epileptogenesis and the immature brain. Epilepsia. 1987; 28 (Suppl1): S3–15.
55. Munakata M., Watanabe M., Otsuki T., Nakama H., Arima K., Itoh M., Nabekura J., Iinuma K., Tsuchiya S. (2007), Epilepsia.; 48 (4): 837–44
56. Nett S.T., Jorge-Rivera J.C., Myers M., Clark A.S., Henderson L.P. (1999), J. Neurophysiol; 81 (1): 192–203
57. Nishimori I., Vullo D., Innocenti A., Scozzafava A., Mastrolorenzo A., Supuran C.T. (2005) . Bioorg. Med. Chem. Lett.; 15 (17): 3828–33,
58. Okabe A., Ohno K., Toyoda H., Yokokura M., Sato K., Fukuda A. (2002) Neurosci. Res.; 44 (2): 225–9
59. Okabe A., Yokokura M., Toyoda H., Shimizu-Okabe C., Ohno K., Sato K., Fukuda A. (2003), Brain Res. 2003; 990 (1-2): 221–6
60. Okabe A., Yokokura M., Toyoda H., Shimizu-Okabe C., Ohno K., Sato K., Fukuda A. (2003). Brain Res.; 990 (1-2): 221–6
61. Olpe H., Kolb C.N., Hausdorf A., Haas H.L. (1991), Experientia, Mar 15; 47 (3): 254-7.
62. Palma E., Amici M., Sobrero F., Spinelli G., Di Angelantonio S., Ragozzino D., Mascia A., Scoppetta C., Esposito V., Miledi R., Eusebi F. (2006), Proc. Natl. Acad. Sci. USA.; 103 (22): 8465–8.)
63. Perucca E., Gram L., Avanzini G., Dulac O., (1998), Epilepsia., Jan; 39 (1): 5-17.
64. Pirker S., Schwarzer C., Wieselthaler A., Sieghart W., Sperk G. (2000), Neuroscience.; 101 (4): 815-50
65. Quilichini P.P., Chiron C., Ben-Ari Y., Gozlan H. (2006), Epilepsia.; 47 (4): 704–16
66. Ravizza T., Friedman L.K., Mosh S.L., Veliskova J. (2003) Int. J. Dev. Neurosci. 2003; 21 (5): 245–54
67. Reiss W.G., Oles K.S. (1996) . Ann. Pharmacother.; 30 (5): 514–9
68. Rivera C., Li H., Thomas-Crusells J., Lahtinen H., Viitanen T., Nanobashvili A., Kokaia Z., Airaksinen M.S., Voipio J., Kaila K., Saarma M. (2002) . J. Cell Biol. 2002; 159 (5): 747–52
69. Rivera C., Voipio J., Kaila K.. (2005), J. Physiol. Jan 1; 562 (Pt 1): 27-36.
70. Rivera C., Voipio J., Payne J.A., Ruusuvuori E., Lahtinen H., Lamsa K., Pirvola U., Saarma M., Kaila K. (1999), Nature. Jan 21; 397 (6716): 251-5.
71. Rudolph U., Crestani F., Benke D., Brnig I., Benson J.A., Fritschy J.M., Martin J.R., Bluethmann H., Mhler H. (1999), Nature. Oct 21; 401 (6755): 796-800.
72. Schirrmacher K., Mayer A., Walden J., Dying R., Bingmann D. (1995), Eur Neuropsychopharmacol. Dec; 5 (4): 501-7.
73. Tozuka Y., Fukuda S., Namba T., Seki T., Hisatsune T. (2005), Neuron. Sep 15; 47 (6): 803-15.
74. Tuckel K., Jasper H. (1952), Electroencephalogr Clin Neurophysiol; 4: 481-94;
75. Wang D.D., Kriegstein A.R. (2009), J. Physiol. May 1; 587 (Pt 9): 1873-9
76. Willow M., Gonoi T., Catterall W.A., (1985), Mol Pharmacol., May; 27 (5): 549-58.
77. Yuste R., Katz L.C. (1991), Neuron. Mar; 6 (3): 333-44
78. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006; 47: 1094-1120.
79. Wheless J.W., Clarke D.F., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. J. Child Neurol 2005; 20 (suppl 1): S1–56.

POSSIBLE PATHOGENETIC MECHANISMS OF FAILURE EPILEPSY TREATMENT WITH CARBAMAZEPINE

Krikova K.V., Burd S.G.

GOU VPO «Russian state medical university named after N.I. Pirogov» of Roszdrav

This review considers the present model of epileptogenesis, describes the changes of brain structure during ontogeny, as well as a possible mechanism of seizures aggravation during therapy with carbamazepine. Special attention is paid to the GABA-ergic neurotransmission and the advisability of a carbamazepine, depending on age, gender, and physiological factors.

Key words: epilepsy, carbamazepine, valproic acid (Depakine), GABA