

## Варианты патоморфоза клинической картины фокальных эпилепсий

М.Г. Амирханян, А.С. Котов, Ю.В. Елисеев, А.В. Шаталин

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;  
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

**Введение.** Патоморфоз эпилепсии — процесс трансформации картины заболевания под воздействием факторов среды. Данный процесс может быть результатом естественной эволюции, обусловленной, к примеру, генетическими мутациями, что придает ему стойкий характер, а также результатом влияния искусственно созданных факторов среды, например фармакотерапии. В статье отражены наиболее типичные изменения клинической картины фокальных форм эпилепсии, возникающие в результате воздействия основных «двигателей патоморфоза» и затрагивающие все периоды течения заболевания: приступы, постприступный и межприступный периоды.

**Цель исследования** — повышение эффективности терапии фокальных форм эпилепсии у взрослых с учетом особенностей патоморфоза заболевания.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 70 пациентов общей группы с фокальными формами эпилепсии, преимущественно с резистентным течением, обратившиеся за специализированной помощью; среди них мужчин — 31 (44 %), женщин — 39 (56 %), в возрасте от 18 до 78 лет.

**Результаты.** У 76 % пациентов общей группы отмечалось появление новых типов приступов в анамнезе. Из них в 85 % случаев наблюдалось присоединение нового типа к уже имеющимся, в 15 % случаев приступам одного типа на смену приходили приступы другого типа. У 87 % пациентов было выявлено изменение частоты приступов в анамнезе. «Миграция приступов» во времени суток наблюдалась в 19 % случаев. Когнитивные нарушения разной степени выраженности отмечались у 48 % пациентов. Тревожно-депрессивные нарушения были выявлены в 42 % случаев. Периоды ремиссии в анамнезе более 12 мес с последующим рецидивом отмечались у 27 % пациентов общей группы. Из них в 88 % случаев ремиссия была результатом применения антиэпилептических препаратов, а 53 % рецидивов были связаны с необоснованной их отменой. Феномен аггравации приступов отмечался у 9 % пациентов общей группы. На момент осмотра у 91 % пациентов течение эпилепсии было резистентным, из них у 64 % отмечались тяжелые вторично-генерализованные судорожные приступы. Некомплаентность была выявлена в 47 % наблюдений.

**Выводы.** Тот или иной вариант патоморфоза эпилепсии является результатом комплексного влияния факторов среды. Наиболее весомым внешним фактором служит антиэпилептическая фармакотерапия, которая наряду с другими факторами требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** эпилепсия, патоморфоз, антиэпилептическая терапия, аггравация, нетерминальная ремиссия, фармакорезистентность

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-34-43

### FOCAL EPILEPSIES: PATHOMORPHOSIS TYPES

M.G. Amirkhanian, A.S. Kotov, Yu.V. Eliseev, A.V. Shatalin

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

**Background.** Pathomorphosis of epilepsy is a process of the disease picture transformation due to environmental factors. It can be a result of natural evolution associated, for example, with genetic mutations, which makes it stable. It can also be caused by some artificial factors, such as pharmacotherapy. The article describes the most typical changes in the clinical picture of focal epilepsy induced by the main «engines of pathomorphosis» and affecting all periods of the disease: seizures, post-seizure and intra-seizure periods.

**Objective:** to increase the efficacy of treatment of focal epilepsy in adults taking into account specific features of the disease pathomorphosis.

**Materials and methods.** We enrolled 70 patients with focal epilepsy (mostly drug-resistant), who sought special medical assistance. The sample included 31 males (44 %) and 39 females (56 %) aged between 18 and 78 years.

**Results.** In 76 % of patients in the general group, new types of seizures appeared. Of these, in 85 % of cases a new types of seizure have been added to existing ones. In 15 % of cases, seizures of the same type were replaced by another type. In 87 % of patients, a change in the incidence of relapse in the history was detected. «Migration of the seizures» during the day was observed in 19 % of cases. Cognitive disorders of varying severity were observed in 48 % of patients. Anxiety-depressive disorders were detected in 42 % of cases. The remission period in history for 12 months with subsequent relapse was observed in 27 % of patients in the general group. Of these, in 88 % of cases, remission was the result of using antiepileptic drugs, and 53 % of relapses were caused by their unjustified cancellation. Aggravation of seizures was observed in 9 % of patients in the general group. During the study, 91 % of patients were drug-resistant, of whom 64 % had severe secondarily generalized seizures. Non-compliance was detected in 47 % of cases.

**Conclusions.** The variant of epilepsy pathomorphosis is determined by the complex of environmental factors. Antiepileptic pharmacotherapy is the most significant factor that requires further study, as well as other factors.

**Key words:** epilepsy, pathomorphosis, antiepileptic therapy, aggravation, nonterminal remission, drug resistance

## Введение

Эпилепсия — одно из наиболее частых неврологических заболеваний. По разным данным, распространенность ее в популяции в среднем составляет от 5 до 10 случаев на 1 тыс. населения [1, 27]. Патоморфоз эпилепсии — процесс трансформации картины заболевания под воздействием факторов среды, он может быть результатом естественной эволюции, обусловленной, к примеру, генетическими мутациями, что придает ему стойкий характер, или результатом влияния искусственно созданных факторов среды, например фармакотерапии [19, 25]. Во 2-м случае патоморфоз является индуцированным, генетически не закрепленным и менее стойким в сравнении с естественным, что не исключает обратного развития признаков заболевания после прекращения действия индуцирующих факторов [14]. Процесс может быть положительно и отрицательно направленным. Положительный патоморфоз характеризуется тенденцией к развитию защитно-компенсаторных механизмов организма под влиянием факторов среды, способствующих сглаживанию или редукции проявлений заболевания. При отрицательном патоморфозе наблюдается обратная картина.

В широком смысле трансформация в рамках патоморфоза эпилепсии касается не только клинических, но также нейрофизиологических и эпидемиологических аспектов [5]. Знания о вариантах и закономерностях течения процесса, роли факторов среды позволяют предвидеть возможное развитие общей картины заболевания и своевременно провести профилактику или коррекцию нежелательных тенденций. С учетом вышеизложенного изучение данной темы является актуальной необходимостью до тех пор, пока существует проблема эпилепсии. В настоящей работе отражены наиболее типичные изменения клинической картины фокальных форм эпилепсии, возникающие в результате воздействия основных «двигателей патоморфоза» и затрагивающие все периоды течения заболевания: приступы, постприступный и межприступный периоды.

**Цель исследования** — повышение эффективности терапии фокальных форм эпилепсии у взрослых с учетом особенностей патоморфоза заболевания.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 70 пациентов общей группы, с фокальными формами эпилепсии, преимущественно с резистентным течением, обратившиеся

за специализированной помощью в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Среди них мужчин — 31 (44 %), женщин — 39 (56 %), в возрасте от 18 до 78 лет. В расчетах за 100 % общей группы приняты 70 человек, за 100 % мужчин — 31 человек, за 100 % женщин — 39 человек. Возраст дебюта эпилепсии от 1 до 71 года. Длительность заболевания составляла от 1 года до 52 лет, в среднем 17,1 года. Катамнез от 1 года до 5 лет (в среднем 2,5 года) был отслежен у всех пациентов. Обследование включало клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования: клинко-неврологический осмотр, по показаниям: лабораторный контроль функции внутренних органов, контроль концентрации антиэпилептических препаратов (АЭП) в плазме крови, электроэнцефалографию (ЭЭГ/видео-ЭЭГ-мониторинг), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Всем пациентам назначалась стартовая антиэпилептическая терапия или проводилась коррекция текущей терапии, с применением основных групп АЭП. Эффективность терапевтических мероприятий оценивалась на основании дневника приступов, заполняемого пациентом самостоятельно, и результатов исследований.

## Результаты

**Появление новых типов приступов и трансформация одних типов приступов в другие.** Криптогенные и симптоматические формы эпилепсии часто характеризуются наличием у пациента не одного, а нескольких типов пароксизмов одновременно. Как правило, это простые парциальные (ППП), сложные парциальные (СПП) и вторично-генерализованные судорожные приступы (ВГСП). У 22 (31 %) пациентов общей группы отмечался 1 тип приступов, у 27 (39 %) — 2 типа, у 21 (30 %) пациента — все 3 типа приступов. У мужчин 1 тип приступов отмечался в 7 (23 %), 2 типа — в 13 (42 %), 3 типа — в 11 (35 %) случаях из 31. У женщин 1 тип приступов отмечался в 11 (28 %), 2 типа — в 17 (44 %), 3 типа — в 11 (28 %) случаях из 39. Тяжелые ВГСП в анамнезе отмечались у 62 (89 %) пациентов — 26 (84 %) мужчин и 36 (92 %) женщин. У 16 (23 %) пациентов — 9 (29 %) мужчин и 7 (18 %) женщин — ВГСП был единственным типом приступов. ППП изолированно и в комплексе с другими типами отмечались у 30 (43 %) пациентов — 14 (45 %) мужчин и 16 (41 %) женщин. Нет строгой очередности появления их в клинической картине заболевания. Типична

ситуация, когда на протяжении длительного времени у пациента отмечаются ППП в виде изолированной ауры, затрагивающие вегетативную (восходящие эпилептические ощущения и др.), психическую (*deja vu*, *jamais vu* и др.) и чувствительную сферы и не идентифицируемые пациентом как эпилептические. В связи с этим длительное время приступы остаются не диагностированными, и в отношении них не проводятся терапевтические мероприятия. В этих условиях дальнейшее течение заболевания, как правило, осложняется возникновением новых, более тяжелых СПП или ВГСП дополнительно к имеющимся и, нередко, увеличением их общей частоты [3]. Время, необходимое для подобного рода трансформаций, вариабельно. В нашем исследовании отмечены случаи от нескольких месяцев до 20 лет. У 53 (76 %) пациентов общей группы в клинической картине отмечено появление новых типов приступов. В остальных 27 (24 %) случаях тип приступа не менялся с момента дебюта эпилепсии либо под воздействием АЭП количество типов приступов уменьшалось. При этом в 45 (85 %) из 53 случаев к имеющимся приступам добавлялся новый тип, а в 9 (15 %) случаях приступам одного типа на смену приходили приступы другого типа. В группе из 53 пациентов, у которых отмечался тот или иной вариант новых приступов, в 30 (57 %) случаях к легким приступам присоединялись тяжелые, в 15 (28 %) — к тяжелым приступам присоединялись легкие, в 3 (6 %) — легкие приступы сменились тяжелыми, в 5 (9 %) случаях тяжелые приступы сменились легкими. Изменение частоты приступов в анамнезе отмечалось у 61 (87 %) пациента общей группы, у остальных 9 (13 %) пациентов данный параметр являлся стабильным с момента дебюта заболевания. При этом учащение приступов отмечалось в 15 (25 %), урежение — в 19 (31 %), вариабельное течение — в 27 (44 %) случаях из 61. Основными факторами, способствующими отрицательному патоморфозу, описанному выше, являются недостаточная информированность и стереотипы пациента относительно проявлений эпилептического приступа, дефект первичной профессиональной диагностики, отсутствие антиэпилептической терапии, наличие провокаторов приступов, инициальное повреждение головного мозга, естественная эволюция структурных изменений головного мозга. Полноценная информированность пациентов о своем состоянии, методах терапии, правилах приема АЭП выявлена у 20 (28 %) пациентов — 8 (26 %) мужчин и 12 (31 %) женщин. Дефект первичной диагностики и отсутствие антиэпилептической терапии в дебюте отмечались в 30 (43 %) случаях, а наличие тех или иных провоцирующих факторов — в 53 (76 %) случаях из общего числа наблюдений.

Нередки случаи дебюта эпилепсии с тяжелых ВГСП с последующим присоединением к ним менее

тяжелых СПП или легких ППП при одновременном снижении частоты тяжелых ВГСП или даже их полном исчезновении. Вероятно, это происходит потому, что часть (или все) ВГСП ограничиваются развитием изолированной ауры без нарушения сознания или СПП без вторичной генерализации. Как правило, это является результатом воздействия адекватной антиэпилептической терапии, а процесс в этом случае считается положительно направленным. Дебют с ВГСП отмечался у 36 (51 %) пациентов — 21 (68 %) мужчины и 15 (39 %) женщин. При этом трансформация ВГСП в СПП или ППП отмечалась в 5 (14 %) случаях из 36 и всегда была результатом применения АЭП. Полное исчезновение всех типов приступов и выход в ремиссию является наилучшим вариантом патоморфоза заболевания. На момент осмотра ремиссия более 12 мес наблюдалась лишь у 6 (9 %) пациентов общей группы.

**«Миграция приступов» во времени суток.** Несмотря на то что развитие эпилептического приступа возможно в любое время суток, все же в большинстве случаев они проявляются в состоянии бодрствования. Однако у некоторых пациентов не исключена ситуация, когда дневные приступы трансформируются в ночные или дополняются ими. Аналогично этому ночные приступы, отмечавшиеся в дебюте заболевания, могут со временем дополниться дневными или заместиться ими. «Миграция приступов» во времени суток отмечалась у 13 (19 %) пациентов — 5 (16 %) мужчин и 8 (21 %) женщин. При этом ночные приступы стали дневными в 2 (15,5 %) случаях, к ночным добавились дневные — в 7 (53,5 %), а к дневным добавились ночные — в 4 (31 %) случаях из 13. У остальных 57 (81 %) пациентов общей группы «миграция приступов» во времени суток не наблюдалась или была несущественна. Дебют эпилепсии с ночных приступов отмечался у 18 (26 %) пациентов общей группы, при этом с учетом вышеизложенного у 9 (50 %) из них ночные приступы дополнялись дневными или замещались ими. Прогнозирование вероятности такого развития событий — задача трудновыполнимая, но актуальная, поскольку при появлении дезадаптирующих дневных приступов происходит резкое снижение качества жизни, социальной адаптации, а при наличии тяжелых ВГСП повышается риск травматизации пациента [13]. Факторами, способствующими такой эволюции клинической картины, могут служить аггравация, отмена или нерациональная коррекция антиэпилептической терапии, провокаторы приступов. По нашим наблюдениям, аггравация стала причиной возникновения дневных приступов в 2 (22,3 %), отмена АЭП — в 4 (44,4 %), а провокация приступов — в 3 (33,3 %) случаях из 9. Детальное изучение анамнеза этих пациентов выявило особенности, которые могут способствовать такому варианту патоморфоза, среди

них серийное течение ночных приступов, резистентное течение эпилепсии с отсутствием даже минимальных «периодов тишины», наличие 2 и более типов приступов, височная или лобная локализация очага, верифицированная на ЭЭГ. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения и подтверждения на большей выборке пациентов. Все 9 пациентов данной группы отметили выраженное снижение качества жизни и социальной адаптации, что на момент осмотра было верифицировано при тестировании по методу QOLIE-31 (табл. 1).

**Формирование стойких когнитивных и психических расстройств.** Когнитивные и психические нарушения относятся к тем неврологическим дисфункциям, которые могут отмечаться не только во время приступа и в постприступном периоде, но и перманентно, проявляясь в течение всего межприступного интервала. По данным отечественной и зарубежной литературы, большинство пациентов с активным течением фокальной эпилепсии страдают выраженными

когнитивными и тревожно-депрессивными нарушениями [10, 13, 25]. Когнитивные нарушения отмечались в 33 (47 %) случаях — у 15 (48 %) мужчин и 18 (46 %) женщин. Тревожно-депрессивные нарушения отмечались в 29 (42 %) случаях — у 13 (42 %) мужчин и 16 (41 %) женщин. Кроме того, сравнительный анализ результатов нашего исследования показал, что эпилепсия в контексте коморбидных психических расстройств больше «болезнь тревоги», чем «болезнь депрессии». Во всех 29 случаях психических нарушений отмечались клинически выраженные тревожные нарушения, но лишь в 22 (76 %) из них, наряду с тревожными, отмечались клинически выраженные депрессивные нарушения. Формированию когнитивных и психических расстройств способствуют высокая частота приступов, лобная или височная локализация эпилептогенного очага, наличие в клинической картине СПП и ВГСП, относящихся к тяжелым типам пароксизмов, эпилептиформная активность на ЭЭГ,

**Таблица 1.** Результаты тестирования 9 пациентов, имеющих присоединившиеся дезадаптирующие дневные приступы (тестирование по методу QOLIE-31)

**Table 1.** The results of testing in 9 patients with disadaptive day seizures (using the QOLIE-31 questionnaire)

Шкала Scale	Пациент, № Patient, No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Т-баллы (минимум 11, максимум 73) T-score (minimum 11, maximum 73)								
1. Страх приступа 1. Fear of having a seizure	42	43	53	36	51	39	27	38	29
2. Общее качество жизни 2. Overall quality of life	31	54	31	32	56	35	42	34	27
3. Эмоциональное здоровье 3. Emotional health	40	15	21	46	40	30	38	36	36
4. Энергичность/утомляемость 4. Vigor/fatigability	40	45	29	47	51	45	43	43	36
5. Когнитивные функции 5. Cognitive functions	40	37	34	34	43	27	42	32	41
6. Побочные эффекты 6. Side effects	50	43	35	53	32	53	32	42	35
7. Социальные функции 7. Social functions	34	27	41	39	44	34	26	29	26
<b>ОБЩАЯ ОЦЕНКА СЗКЖ OVERALL HRQOL</b>	<b>34</b>	<b>30</b>	<b>29</b>	<b>35</b>	<b>44</b>	<b>28</b>	<b>30</b>	<b>29</b>	<b>27</b>

**Примечание.** QOLIE-31 (Quality Of Life In Epilepsy-31) — метод оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с эпилепсией. Содержит 7 шкал (31 вопрос); дополнительно по специальной формуле рассчитывается общая оценка СЗКЖ — связанного со здоровьем качества жизни. Результат отражается в Т-баллах (минимум 11, максимум 73; чем выше балл, тем выше качество жизни).

**Note.** QOLIE-31 (Quality Of Life In Epilepsy-31) is a questionnaire designed for estimating health-related quality of life (HRQOL) in patients with epilepsy. It has 7 scales (31 questions); in addition, overall HRQOL is calculated using a special formula. The results are presented as a T-score (with a minimum score of 11 and maximum of 73; a higher score reflects a higher quality of life).



структурные изменения на МРТ, в особенности посттравматического характера, АЭП с выраженным подавляющим действием на когнитивную сферу [10]. Когнитивные и психические нарушения тесно переплетаются с одним из «краеугольных камней» успеха терапии — комплаентностью. Отмечено, что данные нарушения могут существенно снижать приверженность пациентов к выполнению рекомендаций врача, что соответствующим образом отражается на качестве контроля над приступами и может привести к еще большей дестабилизации в когнитивной и психической сферах [8]. Некомплаентность отмечалась в 33 (47 %) случаях — у 17 (55 %) мужчин и 15 (38 %) женщин. Своевременная диагностика, адекватная стартовая терапия с быстрым установлением контроля над приступами, устранение специфических побочных эффектов АЭП являются основными профилактическими мероприятиями, предотвращающими развитие когнитивных и психических расстройств у пациентов с эпилепсией. Повторные визиты к врачу, рациональное уменьшение кратности приема АЭП, полноценная информированность пациентов и родственников о заболевании позволяют повысить комплаентность и качество терапии.

**Рецидив приступов.** Достижение ремиссии является несомненным успехом и главной целью антиэпилептической терапии. На момент первичного осмотра лишь 6 (9 %) пациентов из общей группы находились в ремиссии более года, во всех случаях это было результатом применения АЭП. Однако периоды ремиссии с последующим рецидивом в анамнезе пациентов встречаются чаще и связаны с временным прекращением приступов — так называемой нетерминальной ремиссией [12]. Основными причинами возникновения рецидива после относительно длительной ремиссии являются отмена АЭП или нерациональная коррекция фармакотерапии, провокация приступов, развитие толерантности к препарату. Ремиссия более 12 мес в анамнезе с последующим рецидивом отмечалась в 19 (27 %) случаях — у 10 (32 %) мужчин и 9 (23 %) женщин. В 17 (88 %) из 19 случаев ремиссия была связана с применением АЭП, в 2 (12 %) случаях возникла спонтанно. В 10 (53 %) из 19 случаев рецидив был связан с отменой АЭП, в 2 (10,5 %) — со снижением дозы АЭП, в 2 (10,5 %) — с заменой на АЭП другой группы, в 1 (5 %) — с заменой оригинального АЭП на дженерик, в 4 (21 %) случаях — с провоцирующими факторами, из которых 2 (50 %) случая были связаны с приемом алкоголя. Таким образом, в 15 (79 %) из 19 случаев срыв ремиссии тем или иным образом был связан с манипуляциями при использовании АЭП. Вероятность рецидива в связи с прекращением приема АЭП после 5 лет медикаментозной ремиссии, по данным ряда авторов, достигает 66 %, в среднем 34 % [12, 30]. Среди испытуемых лишь у 2 пациентов

отмечена попытка отмены АЭП после 5-летней ремиссии, и в обоих случаях терапию пришлось восстановить по причине возобновления приступов. Для принятия решения о целесообразности отмены АЭП или коррекции терапии пациентам с длительной ремиссией необходимо учитывать ряд факторов, которые повышают риск рецидива в будущем: парциальный характер приступов, наличие провокаторов приступов, эпилептиформные изменения на ЭЭГ, структурные изменения головного мозга на МРТ, очаговые неврологические симптомы [31]. Возобновление приступов может быть обусловлено развитием толерантности к АЭП. Фармакокинетические механизмы развития этого феномена обусловлены изменениями в распределении и метаболизме препарата, фармакодинамические — адаптацией клеток-мишеней в результате изменения молекулярной структуры натриевых каналов под воздействием АЭП или собственно эпилептогенеза, при этом утрачивается тормозное влияние АЭП на эти каналы [24, 28]. Ряд авторов приводят данные о перекрестной толерантности при применении АЭП со схожими механизмами действия, однако это не всегда является правилом, как, например, в случае с фенитоином и карбамазепином; в то же время использование АЭП с разными механизмами действия не всегда исключает развитие этого феномена, как это наблюдается в случае с леветирацетамом и карбамазепином [29]. С развитием толерантности к препаратам, возможно, связан и феномен «медового месяца», наблюдаемый при фармакорезистентных формах эпилепсии. Суть этого феномена заключается в том, что в ответ на новый препарат, введенный в схему лечения, отмечается кратковременный положительный эффект, как правило, длящийся около 1–3 мес, после чего показатели частоты и тяжести приступов возвращаются на прежние уровни. Феномен «медового месяца» в анамнезе наблюдался у 6 (9 %) пациентов общей группы.

**Феномен аггравации эпилепсии.** Аггравация эпилепсии — парадоксальный эффект, суть которого заключается в возможности утяжеления течения эпилепсии, потери контроля над приступами вплоть до развития эпилептического статуса и появления новых типов приступов в результате применения АЭП [16]. Схожесть клинических симптомов при аггравации с возможным естественным патоморфозом заболевания может привести к ошибочной оценке эффективности терапии. Своевременное распознавание данного феномена позволит не допустить наращивания дозы АЭП с аггравирующим эффектом или отмены потенциально эффективного препарата. Инструментами для решения этой задачи являются своевременная диагностика парадоксальных эффектов АЭП, профилактика в группе риска и рациональная коррекция терапии. Методами диагностики и мониторинга нежелательных побочных реакций (НПР), к которым относят аггравацию,

являются постоянный контроль лекарственного анамнеза, установление связи между НПР и приемом АЭП, лабораторное исследование с определением концентрации АЭП в плазме крови, инструментальное исследование — ЭЭГ-контроль, клинико-неврологический осмотр в динамике. Для оценки достоверности связи между приемом АЭП и возникновением НПР можно использовать шкалу Naranjo [16].

К группам риска относятся пациенты с парциальными формами эпилепсии (часто — лобной локализации) при наличии феномена вторичной билатеральной синхронизации (ВБС), верифицированного с помощью ЭЭГ, или, например, пациенты с нераспознанными идиопатическими формами эпилепсии при наличии миоклонических приступов и абсансов, которым в качестве АЭП назначен карбамазепин [9]. Потенциально аггравирующим эффектом может обладать любой препарат, но чаще всего в практике врача,

помимо карбамазепина, этот феномен можно наблюдать при применении фенитоина, габапентина, вигабатрина, ламотриджина, фенобарбитала, топирамата. По данным отечественной и мировой литературы, частота встречаемости феномена аггравации варьирует от 2–3 % при применении бензодиазепинов и вальпроатов до 10 % — при применении топирамата [9, 16]. Аггравация приступов в анамнезе отмечалась у 6 (9 %) пациентов — 2 (6,5 %) мужчин и 4 (10,5 %) женщин. Причиной аггравации был ламотриджин — в 2 (33 %), карбамазепин — в 2 (33 %), топирамат — в 1 (17 %) и зонисамид — в 1 (17 %) случае из 6. Дополнительными факторами риска аггравации являются женский пол, наличие нескольких типов приступов, политерапия, быстрое введение препарата в схему лечения. Применение режима политерапии и наличие 2 и более типов приступов в анамнезе отмечались у всех 6 пациентов; у 2 (33 %) из них дополнительно был выявлен

**Таблица 2.** Шкала Naranjo (шкала оценки достоверности связи между приемом антиэпилептического препарата и нежелательными побочными реакциями)

**Table 2.** Naranjo scale (a scale for assessing the likelihood of a causal relationship between antiepileptic drug intake and adverse drug reactions)

Критерий Criterion	Да Yes	Нет No	Неизвестно Not known
Описание НПР в литературе Previously reported cases of ADR	+1	0	0
Развитие НПР после назначения препарата Appearance of ADR after administration of the drug	+2	–1	0
После отмены препарата исчезновение НПР Disappearance of ADR after cessation of the drug	+1	0	0
Возникновение НПР при повторном применении препарата Re-appearance of ADR after readministration of the drug	+2	–1	0
Наличие других причин, объясняющих НПР Presence of other causes explaining ADR	–1	+2	0
Развитие реакции при назначении плацебо Appearance of the reaction after administration of a placebo	–1	+1	0
Повышенная концентрация препарата в крови Increased blood concentration of the drug	+1	0	0
Дозозависимый характер НПР Dose-dependent ADR	+1	0	0
Ранее перенесенные НПР при назначении препаратов этой группы Similar ADR observed after administration of the drugs from the same group	+1	0	0
Наличие изменений лабораторных показателей Changes in laboratory parameters	+1	0	0

**Примечание.** НПР — нежелательные побочные реакции. Интерпретация результатов: ≥9 баллов — достоверная связь развития НПР с приемом антиэпилептического препарата, 5–8 баллов — вероятная связь, 1–4 балла — возможная связь, <1 балла — маловероятная связь.

**Note.** ADR — adverse drug reactions. Results interpretation: ≥9 points — definite causal relationship between antiepileptic drug intake and ADR, 5–8 points — probable causal relationship, 1–4 points — possible causal relationship, <1 — doubtful causal relationship.

феномен ВБС при ЭЭГ-исследовании. Аггравация по типу парадоксальной интоксикации является результатом неспецифической реакции организма на АЭП и может быть скорректирована снижением дозы или отменой лишнего препарата [20]. Иногда, как в случае с зонисамидом, аггравирующий эффект может возникнуть при дальнейшем повышении дозы, уже после установления контроля над приступами, в период титрации. В этих случаях рекомендуется снизить дозу до эффективной, но не обладающей аггравирующим потенциалом. Подобное наблюдение в нашем исследовании было отмечено 1 раз и проявилось учащением приступов на дозе зонисамида 400 мг/сут, при том что на дозе 300 мг/сут ранее отмечался выраженный положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более. Было принято решение снизить дозу зонисамида до 300 мг/сут, что привело к стабилизации состояния.

Селективная аггравация обусловлена специфическими фармакодинамическими эффектами АЭП, приводящими к утяжелению течения определенных форм эпилепсии при одновременном положительном эффекте в случае других форм. Одно из первых описаний в литературе такого типа аггравации связано с развитием статуса тонических приступов, спровоцированного введением бензодиазепинов у пациентов с синдромом Леннокса–Гастро [32]. Классический пример селективной аггравации можно наблюдать при применении карбамазепина: с высокой степенью вероятности препарат аггравировал абсансы при идиопатических генерализованных эпилепсиях, но в то же время высокоэффективен при парциальных приступах в рамках фокальных эпилепсий [18].

**Формирование фармакорезистентности, или феномена «ускользания из-под контроля».** Формирование фармакорезистентного течения эпилепсии — один из наиболее отрицательных вариантов патоморфоза. На момент осмотра у 64 (91 %) пациентов общей группы наблюдалось резистентное течение эпилепсии, у 41 (64 %) из них отмечались тяжелые ВГСП. На дотерапевтическом этапе формированию фармакорезистентного течения эпилепсии способствуют дефект первичной диагностики, несвоевременное начало лечения, высокая частота и парциальный характер приступов в дебюте, провокация приступов, эпилептиформная активность на ЭЭГ, инициальное повреждение головного мозга в анамнезе, эпилептогенные изменения на МРТ. Дефект первичной диагностики выявлен у 30 (43 %) пациентов общей группы. Высокая частота (1 раз в месяц и чаще) тяжелых приступов в дебюте заболевания отмечалась в 33 (47 %) случаях — у 15 (48 %) мужчин и 18 (46 %) женщин. Эпилептиформная активность при рутинном ЭЭГ-исследовании или длительном видео-ЭЭГ-мониторинге выявлена в 30 (43 %) случаях из общего числа

наблюдений. Эпилептогенные изменения при нейровизуализации были обнаружены в 22 (31 %) случаях — у 14 (45 %) мужчин и 8 (21 %) женщин.

С началом терапии дополнительными факторами, способствующими формированию резистентного течения эпилепсии, являются нерациональная стартовая и последующая терапия, некомплаентность, коморбидные когнитивные и психические нарушения. Своевременное установление контроля над приступами, которое во многом зависит от вышеперечисленных факторов, продиктовано необходимостью прервать развитие фармакорезистентности по одному из его основных механизмов — киндлингу, при котором под воздействием эпилептических приступов происходит морфологическая и функциональная перестройка ГАМКергических нейротрансмиссерных систем с формированием патологических систем с аберрантным функционированием — своего рода приобретенный эпилептогенез, индуцированный эпилептическими приступами [6, 21, 26]. Нарушение принципов рациональной фармакотерапии является одной из основных причин невозможности контроля над приступами или рецидива после установления ремиссии. Среди ошибок терапии, способствующих формированию резистентного течения эпилепсии, можно отметить применение АЭП в низких дозах, назначение лечения без учета формы эпилепсии и типа приступов, использование препаратов не «первой линии» в качестве стартовой терапии, нерациональная отмена АЭП или замена оригинальных препаратов на дженерики, нерациональные комбинации препаратов, назначение АЭП без учета возможных побочных эффектов и сопутствующей патологии, применение АЭП с потенциалом аггравации [4, 7, 17]. Нерациональная стартовая терапия выявлена в анамнезе у 31 (44 %) пациента общей группы, при этом назначение АЭП без учета формы эпилепсии и типа приступов отмечалось в 5 (16 %), длительное применение низких, неэффективных доз АЭП — в 20 (65 %), назначение АЭП не «первой линии» в качестве стартовой терапии — в 6 (19 %) случаях из 31.

Отдельно следует отметить роль дженериков АЭП в формировании фармакорезистентности в связи с их широким распространением. Замена оригинального препарата на дженерик связана с высоким риском срыва ремиссии или учащения и утяжеления имеющихся приступов, после чего не всегда удается повторно вернуть течение заболевания в стабильное русло. Чаще других отрицательный эффект такой коррекции в нашем исследовании наблюдался при замене на аналоги оригинальных препаратов топирамата, ламотриджина, вальпроевой кислоты, что согласуется с данными отечественной и зарубежной литературы [9, 16, 18, 24, 25]. Замена на дженерик в анамнезе производилась у 8 (11 %) пациентов общей группы: в 2 случаях это был топирамат, в 1 — ламотриджин,

в 5 случаях — вальпроевая кислота. Результатом коррекции стал срыв ремиссии в 1 (12,5 %) случае, учащение приступов — в 4 (50 %) и без изменений — в 3 (37,5 %) случаях из 8. Все 3 случая «мягкой» замены оригинального препарата на дженерик связаны с препаратами вальпроевой кислоты. В случае с топираматом и ламотриджином замена приводила к дестабилизации и учащению приступов. Основной причиной применения дженериковых аналогов является экономическая целесообразность, но, на наш взгляд, к этому вопросу нужно подходить более избирательно. Не во всех случаях экономия на препарате действительно снижает стоимость терапии, поскольку срыв ремиссии в конечном счете может привести к еще большим потерям для системы здравоохранения [15]. В некоторых случаях применение аналогов на старте терапии эффективнее, чем их применение в последующем в качестве замены оригинальному препарату, а в целом эффективность их в стартовой монотерапии сопоставима с оригиналом. По нашим наблюдениям, это можно сказать, к примеру, в отношении левитирацетама. Оригинальный топирамат, напротив, на данный момент предпочтителен для стартовой терапии, а его замена на дженерики нередко ведет к ухудшению течения эпилепсии [22, 23]. В связи с вышеизложенным мы предлагаем индивидуальный, а не шаблонный подход при замене оригинальных препаратов на дженерики.

Еще одним важным фактором успеха терапии и профилактики развития фармакорезистентности является комплаентность пациентов. Одной из основных причин некомплаентности, по нашим наблюдениям, является недостаточная осведомленность пациента о своем заболевании. В связи с этим пациенты иногда не признают эпилептическую природу своих переживаний (в чем им могут «потакать» нормальные результаты рутинной ЭЭГ), часто не имеют представления о правилах приема АЭП, не знают о факторах провокации приступов. Поэтому важный вклад в стабилизацию состояния пациента можно внести, повысив его грамотность в вопросах, касающихся эпилепсии. Некомплаентность может быть вызвана сопутствующими когнитивными нарушениями, когда пациент не в состоянии самостоятельно проследить за выполнением рекомендаций врача, или поведенческими факторами, обуславливающими беспечное отношение пациента к происходящему. Некомплаентность в общей группе, как было отмечено выше, выявлена в 33 (47 %) случаях. В группе пациентов с когнитивными нарушениями некомплаентность была отмечена у 20 (60 %) из 33 пациентов, а среди тех, у кого когнитивные нарушения не отмечались, некомплаентными были 13 (35 %) из 37 пациентов. У женщин некомплаентность часто

выявляется во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Это связано с опасениями нанести вред плоду, а после родов — с нежеланием принимать препараты в период грудного вскармливания ребенка. Не всегда опасения безосновательны, однако резкая отмена препаратов после установления беременности может привести к срыву ремиссии и формированию резистентного течения эпилепсии [2, 11]. Провокаторами приступов и причинами рецидива у женщин могут быть гормональные нарушения и изменение гормонального фона, обусловленное менструальным циклом. Нередко у женщин одновременно с дебютом менструального цикла возникает дебют эпилепсии, в других случаях приступы только со временем начинают отмечаться в период за 3 дня до и 4 дня после менструации. Это характерно для катамениальных форм эпилепсии. Возникновение устойчивой связи между приступами и менструальным циклом часто приводит к фармакорезистентному течению заболевания. В нашем исследовании данная взаимосвязь выявлена у 9 (23 %) из 39 женщин: в 1 случае она возникла после родов, при том что до родов приступы отмечались в любое время, в 5 случаях приступы дебютировали с установлением менструального цикла, в 3 случаях взаимосвязь сформировалась с течением времени, вероятно, как результат патоморфоза заболевания под воздействием гормональной перестройки организма. На момент осмотра во всех 9 случаях отмечается резистентное течение эпилепсии.

### Выводы

Таким образом, тот или иной вариант патоморфоза эпилепсии является результатом комплексного влияния факторов среды, при этом процесс может быть положительно или отрицательно направленным. Наиболее весомым внешним фактором является антиэпилептическая фармакотерапия, которая наряду с другими факторами требует дальнейшего изучения. Повысить качество терапии и тем самым направить вектор патоморфоза в благоприятное русло можно с помощью повышения информированности пациента о причинах, методах диагностики и рациональной терапии эпилепсии. Часто недостаточная информированность способствует некомплаентности пациентов, что может привести к формированию фармакорезистентного течения заболевания и сопутствующим когнитивным и психическим нарушениям. Повышению комплаентности способствуют регулярное посещение врача, удобная схема приема АЭП, ведение дневника приступов, в том числе с помощью современных приложений в смартфонах, позволяющих в полной мере сохранять и передавать полученные данные специалисту.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.



# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. М.: Бином, 2014. 280 с. [Brown T., Holmes G. Epilepsy. Clinical guideline. Moscow: Binom, 2014. 280 p. (In Russ.)].
2. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2015;7(3):15–20. [Dmitrienko D.V., Shnaider N.A., Govorina Yu.B., Muravyova A.V. Social adaptation and quality of life of reproductive-age women with epilepsy. Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2015;7(3):15–20. (In Russ.)].
3. Дубенко А.Е., Васильева О.О., Коваленко Д.П. Варианты трансформации эпилептических приступов. Украинский вестник психоневрологии 2011;4(69):17–21. [Dubenko A.E., Vasilyeva O.O., Kovalenko D.P. Variants of epileptic seizures transformation. Ukrainisky vestnik psikhonevrologii = Ukrainian Bulletin of Psychoneurology 2011;4(69):17–21. (In Russ.)].
4. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): руководство для врачей. М.: МИА, 2010. 405 с. [Zenkov L.R. Clinical electroencephalography (with elements of epileptology): a guideline for physicians. Moscow: MIA, 2010. 405 p. (In Russ.)].
5. Калинин В.А. Моделирование патогенеза эпилепсии в различных возрастных группах по результатам зрительных вызванных потенциалов головного мозга на обращенный шахматный паттерн / Проблемы техники и технологий телекоммуникаций. Материалы XIV Международной научно-технической конференции. Самара, 2013. С. 562–565. [Kalinin V.A. Modeling epilepsy pathogenesis in various age groups according to visual evoked potentials in the brain in response to a reversed chess pattern / Problems of technics and telecommunication technology. Proceedings of the 14th International Scientific Technical Conference. Samara, 2013. Pp. 562–565. (In Russ.)].
6. Калинин В.А., Повереннова И.Е., Якунина А.В. Эволюция механизмов эпилептогенеза в возрастном аспекте. Актуальные вопросы эпилептологии в неврологической и психиатрической практике. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Казань, 2014. С. 76–79. [Kalinin V.A., Poverennova I.E., Yakunina A.V. The evolution of mechanisms underlying epileptogenesis in terms of age. Actual problems of epileptology in neurological and psychiatric practice. Proceedings of the Russian Scientific Conference. Kazan, 2014. Pp. 76–79. (In Russ.)].
7. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men: a guideline for physicians. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
8. Котов А.С. Комплаентность у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(11):46–8. [Kotov A.S. Compliance in patients with epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(11):46–8. (In Russ.)].
9. Котов А.С. Противозепилептические препараты и аггравация приступов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(11):32–6. [Kotov A.S. Antiepileptic drugs and aggravation of seizures. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(11):32–6. (In Russ.)].
10. Котов А.С. Тревога у страдающих эпилепсией пациентов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(4-2):41–4. [Kotov A.S. Anxiety in patients with epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(4-2):41–4. (In Russ.)].
11. Котов А.С. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2010;4(3):10–3. [Kotov A.S. Epilepsy in women of reproductive age. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2010;4(3):10–3. (In Russ.)].
12. Котов А.С., Рудакова И.Г., Котов С.В. Нетерминальная ремиссия у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008;108(11):16–20. [Kotov A.S., Rudakova I.G., Kotov S.V. Non-terminal remission in epileptic patients. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2008;108(11):16–20. (In Russ.)].
13. Котов А.С., Рудакова И.Г., Морозова О.С. Факторы, снижающие общую оценку связанного со здоровьем качества жизни у больных эпилепсией. Неврологический журнал 2011;16(1):10–4. [Kotov A.S., Rudakova I.G., Morozova O.S. Factors decreasing health-related quality of life in patients with epilepsy. Nevrologicheskii zhurnal = Neurological Journal 2011;16(1):10–4. (In Russ.)].
14. Марьенко Л.Б. Терапевтический патоморфоз эпилепсии в свете результатов лечения препаратами разных поколений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(4):18–22. [Maryenko L.B. Therapeutic pathomorphosis of epilepsy: the results of treatment with antiepileptic drugs of different generations. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(4):18–22. (In Russ.)].
15. Повереннова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А. и др. Фармакоэкономические аспекты противозепилептического лечения. Актуальные вопросы неврологии. Междисциплинарные взаимоотношения. Материалы научно-практической конференции. Тольятти, 2007. С. 154–158. [Poverennova I.E., Yakunina A.V., Kalinin V.A. et al. Pharmacoeconomic aspects of antiepileptic treatment. Actual problems of neurology. Interdisciplinary relationships. Proceedings of the Scientific Conference. Tolyatti, 2007. Pp. 154–158. (In Russ.)].
16. Проваторова М.А. Парадоксальные эффекты антиэпилептических препаратов при лечении различных форм эпилепсии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Provatorova M.A. Paradoxical effects of antiepileptic drugs in the treatment of various forms of epilepsy. Synopsis of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2011. (In Russ.)].
17. Рудакова И.Г. Рациональный подход к комбинированной терапии фокальной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;6(4):62–6. [Rudakova I.G. A rational approach to the combination therapy of focal epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;6(4):62–6. (In Russ.)].
18. Рудакова И.Г. Современная стратегия и тактика лечения эпилепсии у взрослых: учебное пособие. М.: Медицина, 2013. [Rudakova I.G. Modern treatment strategy for epilepsy in adults: a tutorial. Moscow: Meditsina, 2013. (In Russ.)].
19. Рудакова И.Г. Стартовая терапия эпилепсии у взрослых. Стратегия и тактика. РМЖ 2014;22(16):1147–50. [Rudakova I.G. Starting therapy of epilepsy in adults. Strategy and tactics. RMJ = Russian Medical Journal 2014;22(16):1147–50. (In Russ.)].

20. Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Новые возможности монотерапии симптоматической и криптогенной парциальной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(5-1):115–9. [Rudakova I.G., Belova Yu.A. New opportunities of monotherapy in patients with symptomatic and cryptogenic partial epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(5-1):115–9. (In Russ.)].
21. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. Вестник эпилептологии 2013;(1):3–7. [Rudakova I.G., Belova Yu.A., Kotov A.S. Drug-resistant epilepsy is treatable. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2013;(1):3–7. (In Russ.)].
22. Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;111(3):38–43. [Rudakova I.G., Kotov A.S., Belova Yu.A. Topiramate as an example of generics usage in the treatment of epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2011;111(3):38–43. (In Russ.)].
23. Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В. и др. Левитирацетам (Кеппра) в лечении различных эпилептических синдромов у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2009;109(10):25–9. [Rudakova I.G., Kotov A.S., Kotov S.V. et al. Levetiracetam (Keppra) in the treatment of different epileptic syndromes in adults. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2009;109(10):25–9. (In Russ.)].
24. Bertrand D., Biton B., Licher T. et al. Functional studies of sodium channels: from target to compound identification. Curr Protoc Pharmacol 2016;75:9.21.1–9.21.35. DOI: 10.1002/cpph.14.
25. Brodie M.J. Pharmacological treatment of drug-resistant epilepsy in adults: a practical guide. Curr Neurol Neurosci Rep 2016;16(9):82. DOI: 10.1007/s11910-016-0678-x.
26. Medel-Matus J.S., Reynolds A., Shin D. et al. Regulation of kindling epileptogenesis by hippocampal Toll-like receptors 2. Epilepsia 2017;58(8):e122–6. DOI: 10.1111/epi.13826.
27. Moshé S.L., Perucca E., Ryvlin P., Tomson T. Epilepsy: new advances. Lancet 2015;385(9971):884–98. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6.
28. Peters C.H., Ruben P.C. Introduction to sodium channels. Handb Exp Pharmacol 2014; 221:1–6. DOI: 10.1007/978-3-642-41588-3\_1.
29. Petty S.J., Milligan C.J., Todaro M. et al. The antiepileptic medications carbamazepine and phenytoin inhibit native sodium currents in murine osteoblasts. Epilepsia 2016;57(9):1398–405. DOI: 10.1111/epi.13474.
30. Sillanpää M., Schmidt D., Saarinen M.M., Shinnar S. Remission in epilepsy: how long is enough? Epilepsia 2017;58(5):901–6. DOI: 10.1111/epi.13732.
31. Strozzi I., Nolan S.J., Sperling M.R. et al. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. Cochrane Database Syst Rev 2015;(2):CD001902.
32. Tassinari C.A., Dravet C., Roger J. et al. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsia 1972;13:421–35.