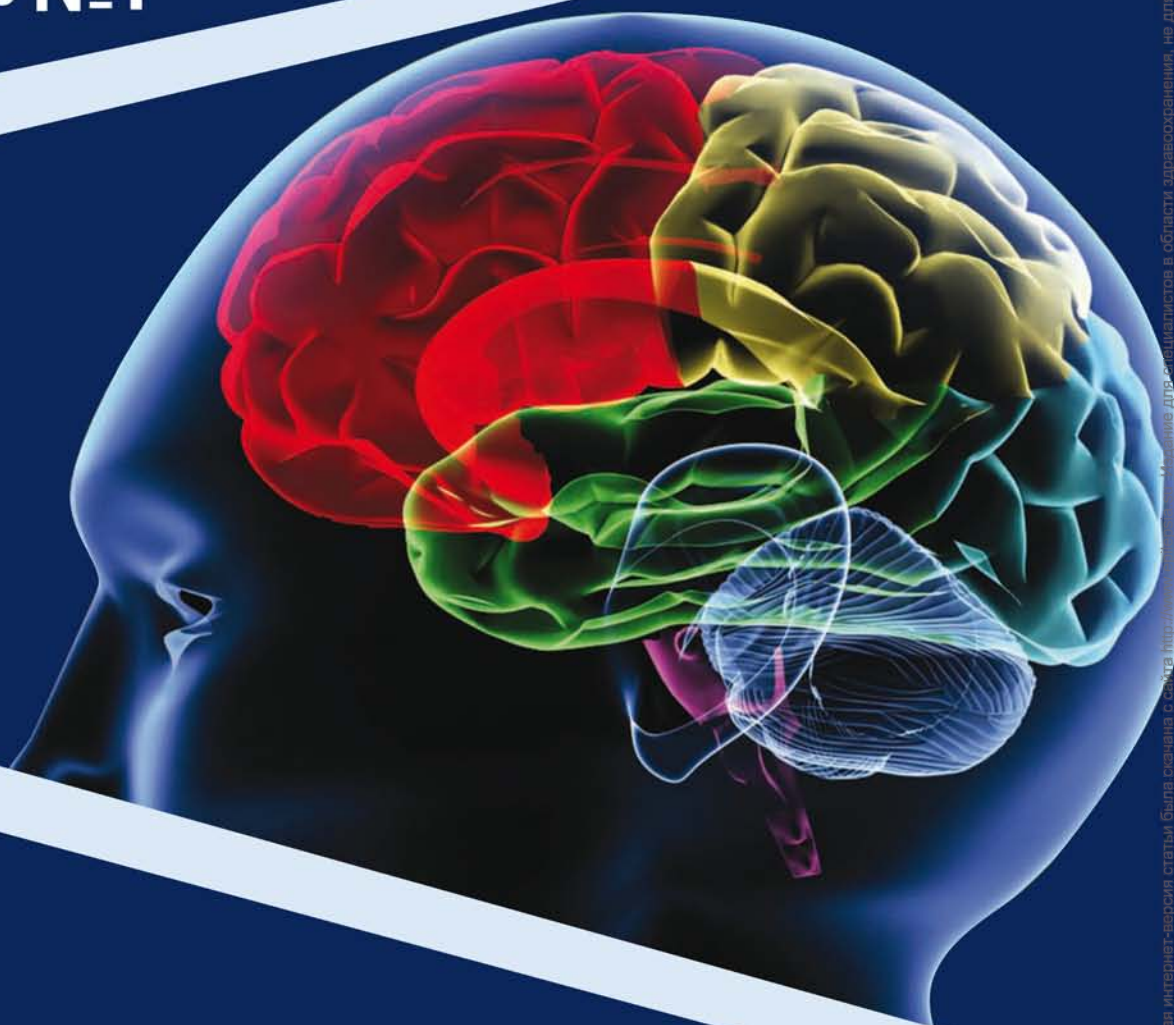


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2011 Том 3 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

Симпозиум «Современная эпилептология», посвященный памяти профессора Бурда Г. С.

Председатель симпозиума — академик РАМН, профессор Гусев Е. И.

С докладами выступили:

1. Профессор Авакян Г. Н. — «Профессор Георгий Серафимович Бурд: этапы научного пути».
2. Профессор Федин А. И. — «Эпилептический статус при urgentных состояниях».
3. Профессор Зенков Л. Р. — «Эпилепсия и аффективные расстройства».
4. Профессор О. В. Воробьева — «Каналопатии и эпилепсия».

Профессор Г. Н. Авакян — «Профессор Георгий Серафимович Бурд: Этапы научного пути»

Бурд Георгий Серафимович родился 30 июля 1933 г. в Ростове-на-Дону. В 1951 г. поступил и в 1957 г. с отличием окончил Ростовский-на-Дону медицинский институт. Свою практическую деятельность врача начал в Курганской больнице (с 1957 по 1960 г.). С 1960 г. жизнь и деятельность Г. С. Бурда связаны с кафедрой неврологии Российского государственного медицинского университета (ранее 2-й Московский ордена Ленина государственный меди-

цинский институт им. Н. И. Пирогова). В 1960–1963 гг. Г. С. Бурд был клиническим ординатором на кафедре нервных болезней (зав. кафедрой академик АМН СССР Боголепов Н. К.). В 1963 г. по окончании ординатуры защитил кандидатскую диссертацию по теме: «Церебральные сосудистые кризы и их профилактика».

Деятельность Г. С. Бурда имела огромное значение для развития практического здравоохранения России. В 1962 г. Георгий Серафимович был одним из организаторов специализированной скорой неврологической помощи в Москве, разработчиком оказания поэтапной помощи больным с инсультом. Был консультантом санитарной авиации и оказывал врачебную помощь в различных городах страны, а также в крупнейших московских стационарах. Работал ассистентом и доцентом кафедры, длительное время руководил студенческим научным кружком. В 1983 г. Г. С. Бурд защитил докторскую диссертацию, тема которой была посвящена дыхательной недостаточности у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. В 1985 г. стал профессором кафедры. В течение многих лет Г. С. Бурд являлся заместителем заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета.



Профессор Георгий Серафимович Бурд. 1933–1998 гг.



Кафедра нервных болезней 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова. В центре — зав. кафедрой акад. АМН СССР Н. К. Боголепов, четвертый слева в верхнем ряду — Г. С. Бурд. 1960-е годы.



Зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии профессор Е. И. Гусев и доцент Г. С. Бурд. 1977 год.

Научные интересы Г. С. Бурда были очень широки, что нашло отражение в его работах, посвященных многим вопросам неврологии. Главными направлениями научных исследований Георгия Серафимовича являлись сосудистые заболевания головного мозга и эпилепсия. Г. С. Бурд являлся соавтором 3-х монографий, большого числа учебно-методических пособий, им опубликовано более 300 научных статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах. Большую известность получили такие книги, как «Сосудистые заболевания головного мозга» (в 1982 г. книга была переведена на английский язык), «Коматозные состояния» (1983), «Эпилепсия» (1994). Г. С. Бурд был одним из соавторов учебников по неврологии для студентов медицинских институтов.

В течение многих лет Г. С. Бурд был главным научным секретарем Всероссийского общества неврологов, уделял большое внимание развитию филиалов общества в различных регионах России. Георгий Серафимович являлся членом редколлегии «Неврологического журнала» (Москва). Г. С. Бурд внес неоценимый вклад в укрепление международного авторитета Всероссийского общества неврологов, которое



Учебники для студентов медицинских вузов.

при его активном участии плодотворно сотрудничало с неврологами стран СНГ, Австрии, Германии, Великобритании, США, Израиля и др. Данное сотрудничество выразилось в организации ряда форумов ведущих неврологов России и других стран по актуальным проблемам неврологии.

В 1994 г. профессор Г. С. Бурд возглавил Российскую Противозепилептическую Лигу. В 1997 г. Г. С. Бурд был удостоен звания «Заслуженный врач РФ».

Георгий Серафимович Бурд был великолепным педагогом, воспитавшим не одно поколение студентов и неврологов. Молодые врачи учились у него не только основам клинической неврологии и научному подходу к анализу ее проблем, но и истинно врачебному искусству понимания больного человека и сострадания к нему. Его ученики работают сейчас во многих регионах России.

Георгия Серафимовича отличали глубокая порядочность, доброта, искренняя благожелательность и стремление всегда прийти на помощь людям. Профессор Г. С. Бурд пользовался огромной любовью и уважением со стороны коллег, больных, всех знавших его людей.



Монография «Эпилепсия» (1994).



**Воробьева О. В., ГОУ ВПО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова, ФПОВ, профессор
кафедры нервных болезней – «Ионные
каналы и неврологические заболевания»**

В последнее десятилетие мы стали свидетелями открытий, приведших к пониманию общих звеньев патогенеза многих неврологических заболеваний, относящихся к различным классам. Что может объединять периодические или пароксизмальные заболевания, такие как эпилепсия, мигрень, пароксизмальная дискинезия, эпизодическая атаксия, периодический паралич? В настоящее время становится понятным, что дисфункция ионных каналов нейронов может быть биологическим базисом, объединяющим эти заболевания. Доступные новые молекулярные генетические методы привели к быстрому росту количества заболеваний, в основе которых лежат генные мутации, приводящие к нарушению структуры и функции различных ионных каналов. Эта группа заболеваний получила название каналопатий.

Ионные каналы – это порообразующие протеины, относящиеся к транспортным белкам, локализованные в клеточных мембранах. Ионные каналы позволяют клетке генерировать и передавать электрические сигналы. Они могут открываться или закрываться в ответ на различные стимулы (связывание лигандов, трансмембранное напряжение, температура, механическое напряжение), т. е. каналы управляются импульсами.

Ионные каналы наиболее важны для возбудимых клеток, таких как нейроны, скелетные мышцы, кардиомиоциты. Неудивительно, что большинство каналопатий затрагивает именно эти ткани. Мутация гена, кодирующего специфический ионный канал, может быть ассоциирована с гетерогенным фенотипом. Напротив, мутации в различных генах могут приводить к похожим клиническим фенотипам.

К генетическим каналопатиям относятся:

- гипокалимический периодический паралич;
- гемиплегическая мигрень;
- эпизодическая атаксия тип 2;
- доброкачественные семейные неонатальные судороги;
- генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами.

Помимо генетических каналопатий открыты аутоиммунные и транскрипционные механизмы воздействия на ионные каналы.

Транскрипционные каналопатии являются результатом изменений экспрессии немутантных генов каналов. В частности, транскрипция генов натриевых каналов является высоко динамичным процессом; она регулируется в течение всего развития и может изменяться из-за недостатка нейротрофических факторов, под воздействием изменения гомеостатических показателей, например осмолярности. Транс-

крипция натриевых каналов может также меняться в ответ на патологические состояния. Например, повреждения сенсорных периферических нервов вызывают снижение экспрессии некоторых ранее активных генов натриевых каналов и активацию генов других натриевых каналов, которые в норме неактивны. Эти изменения ведут к гипервозбудимости сенсорных волокон и формированию нейропатической боли. Именно с нарушением деятельности натриевых каналов связывают ключевые симптомы нейропатической боли – гипералгезию и аллодинию. Имеются доказательства участия нарушения экспрессии каналов в патогенезе симптоматических эпилепсий.

Таким образом нарушение функционирования ионных каналов может быть ассоциировано с различными заболеваниями. Этот ключевой общий фактор патогенеза предполагает лечение различных нозологий одним лекарством. В первую очередь на класс универсальных препаратов претендуют антиконвульсанты. Мы еще многого не знаем про систему мембранных каналов и их работу, но уже сейчас можем практически использовать наши малые знания.

**Зенков Л. Р., Клиника нервных болезней
им. А. Я. Кожевникова, лаборатория
клинической нейрофизиологии ПМГМУ
им. И. М. Сеченова – «Эпилепсия
и расстройства настроения»**

Нарушения настроения при эпилепсии нередки и проявляются депрессией, биполярными расстройствами, значительно реже наблюдаются мании.

Депрессия встречается среди больных эпилепсией много чаще (30–70%), чем в среднем в популяции [1, 7, 9, 12]. Высокая частота депрессии при эпилепсии определяется патогенетическим, генетическим и нейропатифизиологическим сродством этих двух расстройств. Возникновению эпилепсии часто предшествует анамнез депрессии; пациенты с эпилепсией и расстройствами настроения происходят из одних и тех же семей. Нейротрансмиттерные системы (серотонин, норадреналин, допамин, ГАМК) являются ключевыми в развитии обоих расстройств функциональная нейровизуализация показывает нарушения нейрометаболизма и нейротрансмиссии в лимбической височной и префронтальной коре при депрессии, а депрессия наиболее часто наблюдается у больных с височно-долевой лимбической эпилепсией с плохим контролем припадков [1, 9]. Помимо ключевой роли эпилептической мозговой дисфункции в развитии депрессии при эпилепсии важную роль играют социальные ограничения, ложное мнение о неизлечимости заболевания и психической неполноценности больных эпилепсией.

Поскольку основным фактором развития депрессии является эпилептическая активность в структу-

рах лимбической системы, регулирующих настроение, а также тяжесть клинического течения самой эпилепсии, основным моментом в устранении (и предотвращении) депрессивных расстройств является оптимизация противосудорожной терапии [1, 2, 7, 9]. В этом плане большое значение имеет проблема влияния самих противозепилептических препаратов (ПЭП) на настроение. Важнейшим ее аспектом является широко обсуждаемый в настоящее время вопрос суицидальности, связанной с противозепилептической фармакотерапией. В январе 2008 г. Управление контроля продуктов питания и лекарств США (FDA – Food and Drug Administration) опубликовало заявление, касающееся риска суицида при лечении ПЭП. Заявление сформулировано на основе метаанализа данных 199 плацебо-контролируемых исследований применения 11 ПЭП (вальпроатов, габапентина, зонизамида, карбамазепина, леветирацетама, ламотриджина, окскарбазепина, прегабалина, тиагабина, топирамата, фелбамата) в разных группах патологии. В ходе метаанализа выявилось, что суицидальные мысли и поведение при применении ПЭП наблюдаются в 2 раза чаще, чем на плацебо [5]. Исходя из этого, FDA первоначально требовало внесения в инструкции по применению, вкладываемые в коробку с *любым*¹ ПЭП, «предупреждения в черной рамке»² о возможности суицида.

После серьезного возражения со стороны экспертов в заявлении FDA в декабре 2008 г. требование «черной рамки» было снято, но рекомендуется дать указания на необходимость настороженности врача в отношении изменений настроения пациента, признаков, которые могут подразумевать суицидальные мысли и планы. Врачу рекомендуется информировать пациента (заботящихся о нем) о возможных неожиданных изменениях настроения и поведения и признаках идентификации этих состояний. Пациент или заботящиеся о нем должны иметь возможность быстро сообщить врачу о любых необычных симптомах.

Это заявление FDA вызвало немедленную реакцию Американского общества эпилепсии (AES), в заявлении которого указывается, что это предупреждение повлечет страх и замешательство среди пациентов, опекающих лиц и рядовых врачей, с вытекающими отсюда нарушением комплаентности (готовности выполнять пациентом инструкции врача), прерыванием критически необходимого лечения с серьезными и даже фатальными последствиями. Это мнение обосновано критической оценкой выводов

FDA. В заявлении, в частности, указывается, что в приведенной выше статистике явны методологические изъяны сбора материала и его анализа, а обобщение на *все* ПЭП, выходящее за пределы исследованных, неправомерно. Указано, что в материале не уточняются риски, связанные с конкретными препаратами (в частности проигнорировано, что в анализированных исследованиях *вальпроаты и карбамазепин дали риск меньший, чем плацебо*), не учитываются конкретные формы патологии исследованных больных, что делает неправомерным вывод о причинно-следственных отношениях обнаруженных статистических различий [14].

За этим заявлением AES последовала серия крупных международных исследований проблемы. В Великобритании проанализировали связь диагноза с попыткой или совершенным суицидом в период лечения ПЭП в группе 5 130 795 пациентов с эпилепсией, депрессией, биполярными и другими расстройствами, а также в сравнении с пациентами, не получавшими ПЭП. Как и следовало ожидать, частота этих эпизодов оказалась зависимой от формы заболевания: у больных с депрессией она была значительно, а при эпилепсии незначительно выше, чем у пациентов с другими диагнозами и пациентов, не получавших ПЭП. Статистический мультипараметрический анализ *не выявил связи между лечением ПЭП и связанными с суицидом эпизодами при эпилепсии и биполярных расстройствах*. Только при депрессии риск таких эпизодов повышался при применении ПЭП, однако это повышение было значительно меньше, чем риск, связанный с самим наличием депрессии.

Авторы пришли к выводу, что статистически более высокий риск суицидальности на ПЭП при депрессии также не обязательно означает причинную зависимость, поскольку ПЭП при этом расстройстве применяют обычно у более тяжелых и рефрактерных к антидепрессантам пациентов, имеющих изначально более высокий риск суицидальности. Авторы пришли к выводу, что их исследование не подтверждает выводов FDA о повышении риска суицидальности при лечении любыми ПЭП и указывает на то, что этот риск в первую очередь определяется формой патологии [4].

К выводам о вероятной обусловленности различий в частоте суицидальных симптомов при разных формах патологии (расстройства настроения, эпилепсия, болевые синдромы) при лечении ПЭП пришли Paterno E. et al. (2010). Обнаруженный ими больший риск при лечении ламотриджином, окскарбазепином и тиагабином объясняется тем, что лечение этими препаратами назначалось в группе пациентов, уже до назначения ПЭП имевшей большую пропорцию диагнозов, связанных с депрессией, чем референтные группы. Поэтому, если это нарушение недостаточно эффективно контролируется, будет наблю-

¹ Курсив здесь и далее – выделение Л. Р. Зенкова.

² В США «предупреждение в черной рамке» на вкладыше к препарату означает, что медицинские исследования показали, что данный препарат влечет значительный риск серьезных или угрожающих жизни побочных эффектов. Это самое строгое предупреждение, требуемое FDA.

даться больший процент показателей суицидальности, что, естественно, не означает, что именно ПЭП вызвали это увеличение. То же в отношении габапентина: его назначение обычно обусловлено переносимой и некурабельной болью, которая сама является фактором повышенной суицидальности [11]. В следующем фармако-эпидемиологическом наблюдении когорты 47 918 пациентов с биполярными расстройствами было показано, что ПЭП не увеличивают риска попыток суицида, сравнительно с пациентами, не получающими ПЭП, и с периодом до лечения ПЭП [6]. Далее в исследовании 112 000 случаев назначения ПЭП по разным показаниям пациентам старше 66 лет было выявлено, что суицидальность не связана с ПЭП, а ее единственным предиктором является диагноз аффективных расстройств до лечения ПЭП [13].

Специальный анализ зависимости риска суицидальности от препарата провели в Великобритании (Frank Andersohn et al., 2010). Первоначально исследователи, основываясь на мета-анализе плацебо-контролируемых исследований новых препаратов, разделили их условно на препараты с высоким (1%) и низким (<1%) риском возникновения депрессии. ПЭП высокого риска оказались леветирацетам, тиагабин, топирамат, вигабатрин; ПЭП низкого риска – ламотриджин, габапентин, прегабалин, окскарбазепин. Затем 44 300 пациентов (из многолетней базы данных General Practice Research Database), леченных ПЭП, разделили на 4 группы: 1) барбитураты; 2) вальпроаты и карбамазепин; 3) новые с низким потенциалом суицидальности; 4) новые с высоким потенциалом суицидальности. Статистический анализ, как и в вышеприведенных исследованиях, показал, что суицидальный риск отмечается только у пациентов с предшествовавшими ПЭП аффективными расстройствами. Что касается препаратов, то только использование новых средств с высоким риском депрессии (леветирацетам, тиагабин, топирамат, вигабатрин) сопровождалось увеличением риска суицидальности сравнительно с контрольным периодом и периодом до приема препаратов. Использование других ПЭП не сопровождалось увеличением риска [3].

В результате исследований, проведенных после заявления FDA на протяжении 3 лет, подтвердились известные и ранее факты, что использование некоторых ПЭП, обладающих по данным плацебо-контролируемых исследований, повышенным риском депрессии, сопряжено с повышенным риском суицидальных мыслей и поведения. Вместе с тем это повышение риска меньше, чем риск, возникающий при отсутствии соответствующего лечения, и отмечается почти исключительно у пациентов, имеющих аффективные расстройства до применения ПЭП.

Результаты этих исследований привлекают внимание практикующих врачей к необходимости более внимательно относиться к возможному наличию у пациента с эпилепсией депрессивных настроений (что, как сказано выше, бывает нередко) и учитывать этот фактор при выборе препаратов, предпочитая ПЭП с низким риском депрессии (вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, габапентин, прегабалин, окскарбазепин) [2, 4, 7-9, 12].

Возвращаясь к вопросу о лечении депрессивных расстройств при эпилепсии, следует помнить, что наиболее часто аффективные расстройства наблюдаются при политерапии и, как указано выше, при применении ПЭП с высоким риском депрессии при наличии у пациента изначально депрессивных настроений. Переход на монотерапию ПЭП с низким депрессивным потенциалом (вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, габапентин, прегабалин, окскарбазепин) или даже обладающими тимолептическим эффектом (вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин) при хорошем контроле припадков – основной фактор в лечении депрессивных расстройств у больных эпилепсией.

Вместе с тем в части случаев приходится прибегать к антидепрессантам, если коррекция противосудорожной терапии не контролирует депрессивных симптомов. При выборе препарата необходимо учитывать то, что антидепрессанты обладают в разной мере выраженным проконвульсивным эффектом. Наиболее безопасными являются ингибиторы обратного захвата серотонина: пароксетин, циталопрам, флюоксетин, флувоксамин, сертралин, трозадон. Значительным проконвульсивным потенциалом обладают трициклические антидепрессанты (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин). Часто провоцируют припадки даже в отсутствие эпилепсии ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина бупропион и, особенно, мапротилин (15,6%) [12].

Таким образом наиболее частое расстройство настроения – депрессия – связано в большинстве случаев с недостаточным эффектом от лечения самой эпилепсии, с политерапией и неудачным выбором ПЭП. Лечение должно состоять в последовательных шагах:

1. Оптимизация терапии с переходом на монотерапию ПЭП с низким риском депрессии.
2. Выявление семейных и социальных психотравмирующих факторов и возможное их устранение.
3. При необходимости – психофармакологическая симптоматическая терапия антидепрессантами с низким проконвульсивным потенциалом: пароксетин, циталопрам, флюоксетин, флувоксамин, сертралин, трозадон.

Литература:

1. Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства (руководство для врачей). – М.: «МЕДпресс-информ». – 2006.
2. Калинин В. В., Железнова Е. В. Противосудорожные и психотропные свойства антиэпилептических препаратов при лечении больных эпилепсией. – М.: Артинфо паблишинг. – 2008.
3. Andersohn Frank, René Schade, Stefan N. Willich, and Edeltraut Garbe. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology*, Jul 2010; 75: 335 – 340.
4. Arana A., C. E. Wentworth, J. L. Ayuso-Mateos and F. M. Arellano. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N. Engl J. Med*, Aug 2010; 363 (6): 542-51.
5. FDA Calls for Suicidality Warning on All Antiepileptic Drugs Physicians' First Watch, Dec 2008; 2008: 1.
6. Gibbons Robert D., PhD; Kwan Hur, PhD; C. Hendricks Brown, PhD; J. John Mann, M. D. Relationship Between Antiepileptic Drugs and Suicide Attempts in Patients With Bipolar Disorder *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66(12):1354-1360.
7. Harden C. L. and M. A. Goldstein Mood disorders in patients with epilepsy: epidemiology and management. *CNS Drugs*, Jan 2002; 16(5): 291-302.
8. Hesdorffer D. C., A. T. Berg, and A. M. Kanner An update on antiepileptic drugs and suicide: are there definitive answers yet? *Epilepsy Curr*, Nov 2010; 10(6): 137-45.
9. Kanner A. M., Palac S.: Depression in epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav* 2000; 1:37–51
10. Levin Aaron. Suicide, Epilepsy-Drug Link Becomes a Little Clearer *Psychiatr News*, Sep 2010; 45: 6 – 23.
11. Patorno E., Rhonda L. Bohn, Peter M. Wahl et al. Anticonvulsant Medications and the Risk of Suicide, Attempted Suicide, or Violent Death *JAMA*, Apr 2010; 303: 1401–1409.
12. Prueter Christian and Christine Norra. Mood Disorders and Their Treatment in Patients With Epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, Feb 2005; 17: 20 – 28.
13. VanCott A. C., J. A. Cramer, L. A. Copeland et al. Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: data from the VA hospital system. *BMC Med*, Jan 2010; 8: 4.
14. Yan Jun. FDA Orders Suicide Risk Warning on Epilepsy Drug Labels. *Psychiatr News*, Feb 2009; 44: 7.
15. Yan Jun. New Data Contradict FDA Findings on Epilepsy Drugs and Suicide. *Psychiatr News*, Mar 2010; 45: 15.