

**Федеральное медико-биологическое агентство
ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России**

АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ

В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Москва, 2017

А65 **Антиконвульсанты в токсикологической практике** /Под. ред. проф. В. Д. Гладких. М.: 2017 г.

В монографии на основании анализа экспериментально-теоретического и клинического материала рассмотрены вопросы применения противосудорожных препаратов в токсикологической практике. Представлена классификация и механизмы фармакологического действия антиконвульсантов. Обобщены современные представления о патогенезе токсического судорожного синдрома. Обозначены приоритетные направления развития экспериментальной терапии токсического судорожного синдрома.

Книга адресована как научным работникам и специалистам токсикологического профиля, так и врачам общей практики.

Федеральное медико-биологическое агентство. М.: 2017
ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

Авторский коллектив:

Гладких В. Д., д.м.н., профессор

Баландин Н. В., к.б.н.

Колосова Н. А., к.б.н.

Петров А. Н., д.м.н., профессор

Зайцева М. А., к.м.н.

Мелехова А. С.

Войцехович К. О.

Рецензенты:

Гребенюк А. Н. — профессор кафедры токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ, доктор медицинских наук, профессор

Сарманаев С. Х. — заведующий кафедрой токсикологии и клинической фармакологии ФГБОУ ИПК ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор.

Монография «Антиконвульсанты в токсикологической практике» издается в рамках реализации Государственной программы «Развитие здравоохранения».

Оглавление

| | |
|---|----|
| Предисловие | 5 |
| Глава 1. Токсический судорожный синдром. Этиопатогенетические механизмы формирования и принципы лечения | 10 |
| 1.1. Общие положения и понятия | 10 |
| 1.2. Нейромедиаторные аспекты формирования судорожной активности и фармакотерапии судорожного синдрома | 13 |
| 1.3. Этиопатогенетические механизмы формирования токсического судорожного синдрома и клинические особенности их проявления..... | 46 |
| 1.3.1. Токсический судорожный синдром, как следствие нарушения нейрональных процессов..... | 47 |
| 1.3.2. Токсический судорожный синдром как следствие нарушения энергетических процессов..... | 72 |

| | |
|--|-----|
| 1.4. Принципы профилактики и лечения токсического судорожного синдрома | 80 |
| Глава 2. Классификация и механизмы фармакологического действия антиконвульсантов | 91 |
| Глава 3. Антиконвульсанты в клинической практике лечения токсического судорожного синдрома | 107 |
| Глава 4. Стратегия выбора приоритетных направлений экспериментальной терапии токсического судорожного синдрома | 134 |
| Список сокращений | 181 |
| Библиография | 184 |

Предисловие

Антиконвульсанты (анти + лат. *convulsio* — судорога) — фармацевтические препараты противосудорожного действия, применяемые в клинической практике для купирования мышечных судорог различного генеза. В основе их действия лежит ослабление возбуждения или усиление тормозных процессов в ЦНС, которое достигается как за счет усиления активности тормозных нейронов, торможения возбуждающих рецепторов, так и посредством прямого влияния на проведение нервного импульса.

История применения противосудорожных средств ведет свое начало с 1857 года, когда *Ch. Lock* для лечения эпилептических припадков применил *бромид калия*, остававшийся практически единственным противоэпилептическим средством на протяжении полувека. Публикация *А. Науртманн* (1912 г.) данных об антиконвульсантной активности *фенобарбитала* заложила основы клинической фармакологии противосудорожных средств. Следующим этапом ее развития явилось открытие противосудорожных свойств *фенитоина*, синтезированного в 1908 году, и как противосудорожное средство описанного *Н. Мèrritomi* и *T. J. Putnam* в 1937–1938 годах.

Открытие противосудорожной активности фенитоина имело принципиальное значение в истории развития антиконвульсантов, так как впервые эффективность психотропных средств была уста-

новлена в ходе эксперимента, а не в клинике. Кроме того, было показано, что наличие седативного и снотворного эффекта (как у бромидов и барбитуратов) не является обязательным компонентом для проявления антиконвульсантной активности химических соединений.

Третьим классом препаратов, у которых были зафиксированы противосудорожные свойства, явились производные *оксазолидиндиона*. В 1946 году в клиническую практику был внедрен *триметадион*, обладавший выраженным эффектом при лечении абсансов, до тех пор не поддававшихся лечению другими препаратами.

В 1950-е годы в клиническую практику были внедрены производные *сукцинимид*, *фенацемид*, *ацетазоламид*, *примидон*.

В 1960–1970-е годы в качестве противосудорожных средств широко начали применяться препараты бензодиазепинового ряда (*клоназепам*, *диазепам* и пр.), производные иминостильбена (*карбамазепин*) и вальпроевой кислоты.

1980–1990-е годы характеризовались расширением арсенала противосудорожных средств за счет внедрения в практику так называемых противоэпилептических препаратов второго поколения: *окскарбазепин*, *зонизамид*, *вигабатрин*, *перампанел*, *тиагабин*.

С 1990 по 2012 год был сертифицирован ряд новых противоэпилептических препаратов (*эсликарбазепина ацетат*, *фелбамат*, *габапентин*, *лакозамид*, *ламотриджин*, *леветирацетам*, *окскарбазепин*, *прегабалин*, *ретигабин* или *эзогабин*, *руфинамид*, *стирипентол*, *топирамат*, *зонизамид*), разработанных с использованием эмпирического подхода.

Несмотря на значительное число применяемых в клинической практике противосудорожных средств, в настоящее время продолжают изыскания новых препаратов, ведущиеся в различных направлениях.

Первый путь традиционно заключается в модификации молекул известных противосудорожных средств.

Вторым направлением поиска является попытка изыскания противосудорожных свойств у препаратов, используемых в других областях медицины.

Третий путь включает направленный синтез инновационных лекарственных средств с заранее заданными противоэпилептическими свойствами.

Подобное расширение препаратов рассматриваемого фармакологического ряда оценивается как положительное явление, так как каждый новый антиконвульсант отличается от других препаратов этого ряда фармакокинетическими параметрами, спектром эффективности по отношению к различным видам судорожной активности, профилем взаимодействия и побочных эффектов.

Потенциальные противоэпилептические препараты, многие из которых обладают инновационными механизмами действия, в настоящее время находятся в стадии разработки. К этим, так называемым, препаратам третьего поколения относятся, в частности: препарат «BGG492» — конкурентный антагонист каинат/AMPA-рецепторов; *бриварцетам* — лиганд синаптических везикул с дополнительной активностью в виде блокирования натриевых каналов; *ганаксолон* — нейростероид с эффектами модуляции ГАМК_A — медиаторной нейротрансмиссии; препарат «ICA-105665» — селективный активатор нейрональных калиевых каналов; *тонаберсам* — стереоспецифическая лиганда к сайту прикрепления, способная к разъединению нейрональных связей; препарат «Vx-765» — ингибитор каспазы-1, направленный на купирование церебрального воспаления; *вальноктамид* — дериват вальпроевой кислоты с потенциально улучшенной безопасностью применения и ряд других.

В экспериментальной фармакологии противосудорожная активность химических соединений наиболее ярко проявляется на моделях генерализованной эпилепсии, создаваемых у животных при введении конвульсантов (стрихнин, тиосемикарбазид, коразол, биккуллин, бемеград, пикротоксин и др.). Большинство противосудо-

рожных средств оказывает также корригирующее влияние на судороги, вызванные максимальным и минимальным электрошоком.

Противосудорожные средства оказывают корригирующее влияние на кругооборот синаптических нейромедиаторов и изменение мембранных градиентов концентрации ионов (Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Cl^-), обеспечивающих мембранный потенциал покоя и действия; активность отдельных нейронов и изменение условий передачи возбуждения в определенных синаптических образованиях; изменение активности структур мозга, участвующих в регуляции распространения эпилептического разряда; энергетические процессы клетки.

Первоначально созданные для лечения эпилепсии, антиконвульсанты находят все более широкое применение в клинической практике. В настоящее время диапазон применения антиконвульсантов достаточно широк: противоэпилептическая терапия, вторичная профилактика аффективных расстройств, лечение дисфорических и дистимических состояний различной природы, купирование и профилактика панических реакций, терапия широкого круга психовегетативных и нейроэндокринных нарушений, экстрапирамидных расстройств, инсомний и пр.

Антиконвульсанты показаны и для купирования токсического судорожного синдрома. Однако специфика оказания медицинской помощи при острых отравлениях, этиопатогенетические особенности формирования токсического судорожного синдрома накладывают определенный отпечаток на их эффективность и порядок использования.

Вопросы применения противосудорожных препаратов в психиатрической и неврологической практике достаточно хорошо освещены в литературе и периодической печати.

В настоящей монографии на основании анализа экспериментально-теоретического и клинического материала предпринята попытка обобщения современных представлений о патогенезе токсического судорожного синдрома и возможных направлений его купирования

с позиций общей патофизиологии нервной системы и особенностей дизрегуляции нейрональной и синаптической активности при эпилептогенезе. Рассмотрены особенности применения антиконвульсантов в токсикологической практике и обозначены приоритетные направления развития экспериментальной терапии токсического судорожного синдрома.

Книга адресована как научным работникам и специалистам токсикологического профиля, так и врачам общей практики.

1.1. Общие положения и понятия

Судороги представляют собой непроизвольные приступообразные мышечные сокращения на фоне патологической синхронизированной активности группы нейронов вследствие болезней и интоксикаций нервной системы.

По распространенности выделяют: *фокальные* (имеется очаг эпилептической активности и локальные судороги в одной мышце или группах мышц) и *генерализованные* (выявляется диффузная эпилептическая активность и общие судороги) пароксизмы.

Генерализованные приступы дифференцируют на первично-генерализованные, которые обусловлены двусторонним вовлечением в судорожную активность структур коры головного мозга, и вторично-генерализованные, обусловленные локальным вовлечением коры с последующим двусторонним распространением.

По механизму развития судороги классифицируют на эпилептические и неэпилептические (эпилептоформные).

При эпилепсии¹ периодически возникают судорожные эпилептические приступы (или их эквиваленты), частота возникновения которых за-

¹ *Эпилепсия* — заболевание, характеризующееся повторными эпилептическими приступами — стереотипными нарушениями поведения, эмоциональной сферы, сенсо-моторных функций и сознания, по клиническим проявлениям соответствующее изменениям на ЭЭГ.

висит от формы и особенностей течения заболевания. При других заболеваниях, сопровождающихся судорожными пароксизмами, — развиваются так называемые эпилептоморфные судорожные припадки.

Эпилептические судороги вызываются одновременным разрядом большой популяции нейронов (гиперсинхронный разряд) и служат проявлением различных видов судорожных эпилептических припадков.

Эпилептиформные судороги разнообразны по патогенезу. Они могут быть связаны с неспецифическим повышением возбудимости сегментарных (реперкуссивные судороги) и супрасегментарных (рефлекторные судороги) структур ЦНС; с дисфункцией нейронов вследствие аноксии (судороги при странгуляции) и ишемии (судорожная форма обморока и др.); с активацией некоторых мозговых структур под действием токсичных веществ (токсические судороги); с расстройством функции нейронов под влиянием эндокринных, электролитных и метаболических расстройств (метаболические судороги); с расстройством механизмов, принимающих участие в регуляции сна (судорога взора при постэнцефалическом паркинсонизме); с нарушением супрасегментарных влияний на сегментарный аппарат под действием психогенных факторов (истерические судороги) или органических поражений мозга (горметонические судороги); местных нейрогенных нарушений (локальные судороги мышц).

Различают тонические и клонические судорожные пароксизмы, как составляющие единого симптомокомплекса, именуемого судорожный синдром, являющегося неспецифической реакцией организма на внешние и внутренние раздражители.

Судорожный синдром — это расстройство функций ЦНС, проявляемое как совокупность симптомов клонических, тонических или клонико-тонических произвольных сокращений мышц, так и нарушением вегетативных функций, когнитивно-эмоциональной сферы и сознания.

Клонические судорожные пароксизмы характеризуются быстро сменяющимися друг за другом сокращением и расслаблением скелетных мышц, как правило, вследствие возбуждения коры головного мозга.

Тонические судорожные пароксизмы — представляют собой длительное сокращение мышц (мышечный спазм), наблюдающееся при возбуждении подкорковых структур. Генерализованные тонические судороги характерны для интоксикаций (алкогольный судорожный синдром, столбняк, отравление стрихнином и пр.), а также для метаболических расстройств в связи с алиментарными (пиридоксиновые судороги и пр.) и эндокринными (тетанические судороги при гипофункции паращитовидных желез и др.) заболеваниями.

Тонико-клонические судороги, как смешанный тип судорожного синдрома, в клинической практике чаще всего наблюдаются в коматозных и шоковых состояниях².

Известно большое количество химических соединений природного и синтетического происхождения, способных вызывать развитие судорожного синдрома у человека и экспериментальных животных. В одних случаях судорожная активность является неспецифическим проявлением токсического действия ксенобиотика. В других, напротив, избирательно и проявляется при попадании в организм в малых концентрациях; подобные вещества называют конвульсантами или судорожными агентами [Куценко С. А., 2004].

При отравлении конвульсантами могут возникать клонические (коразол, цикутотоксин), клонико-тонические (физостигмин, фосфорор-

² *Тонико-клонические судороги* возникают внезапно, сопровождаются потерей сознания, при этом зрачки пострадавшего расширяются. В фазе тонических судорог, длящейся несколько десятков секунд, скелетная мускулатура становится напряженной, глазные яблоки закатываются вверх, после чего наступает фаза клонических судорог, длительность которой составляет около сорока секунд. В этой фазе периоды конвульсии чередуются с периодами релаксации мышц туловища. Припадок заканчивается комой, переходящей в состояние кратковременного оглушения или в сон.

ганические яды) и тонические (стрихнин, тетаноспазмин) судорожные пароксизмы, сопровождающиеся нарушением вегетативных функций.

В специальной литературе отсутствует единое толкование термина «*токсический судорожный синдром*». На наш взгляд, с учетом специфики рассматриваемой проблемы, под токсическим синдромом следует понимать проявление токсического процесса, клинически выражающееся тоническими, клоническими или клонико-тоническими судорожными пароксизмами, сопровождающимися вегетативными и когнитивно-мотивационными дисфункциями.

Крайним выражением токсического судорожного синдрома является симптоматический эпилептический статус — состояние, при котором следующий судорожный пароксизм наступает тогда, когда еще остаются нарушения, вызванные предшествующим приступом.

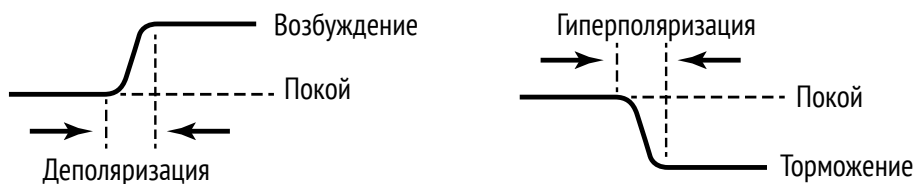
1.2. Нейромедиаторные аспекты формирования судорожной активности и фармакотерапии судорожного синдрома

Как уже отмечалось, судороги являются следствием патологической синхронизированной активности групп нейронов, вовлеченных в патологический процесс. То есть развивающееся в силу тех или иных причин повышение активности возбуждающих и снижение тормозных процессов в ЦНС может привести к нарушению стабильности мембранных потенциалов, снижению порога судорожной активности и появлению спонтанных нейрональных разрядов.

Как известно, внутринейронная передача нервного импульса реализуется посредством изменения электрохимического мембранного потенциала, который может принимать значения, соответствующие основным физиологическим состояниям нейрона: «покой» (0 мВ); «возбуждение» (+80 мВ) и «торможение» (-40 мВ).

Состояние покоя эволюционно закреплено разностью солевого состава нейроноплазмы и внеклеточной среды.

При рецепции нейромедиатора инициируется структурная перестройка нейрональной мембраны, сопровождающаяся включением механизма избирательной проницаемости ионов Na^+ , K^+ , Ca^{++} или Cl^- , что приводит к изменению электрохимического мембранного потенциала либо в сторону его снижения (мембрана деполяризуется), либо в сторону его увеличения (мембрана гиперполяризуется):



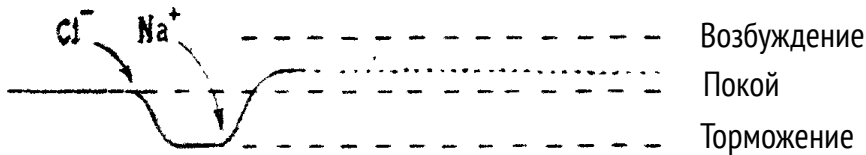
В связи со способностью нейронов деполяризоваться и гиперполяризоваться, условно выделяют два типа вызывающих эти эффекты нейромедиаторов — возбуждающие и тормозные.

В тех случаях, когда межнейронная передача осуществляется посредством медиаторов возбуждения, модулируется открытие натрий-ионных каналов. В результате электрохимический потенциал мембраны падает в среднем на 80 мВ — мембрана деполяризуется; биохимический импульс распространяется вдоль нейрона в виде волны деполяризации, «гребни» которой формируются по аналогичному механизму (в результате открытия натрий-ионных каналов в перехватах Ранвье):



В тех случаях, когда межнейронная передача осуществляется посредством медиатора торможения модулируется открытие хлор-ионных каналов: по градиенту концентрации реализуется пассивная диффузия ионов хлора, вследствие чего электрохимический потенциал мембраны возрастает в среднем на 40 мВ.

Гиперполяризованная мембрана становится крайне трудно возбудимой и если к ней будет приложен «обычный» потенциал деполяризации (при модулировании натрий-ионной проницаемости), то мембрана преобразуется лишь в состояние, близкое к состоянию покоя, но не в состояние возбуждения:



Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК; GABA) является основным тормозным нейромедиатором ЦНС млекопитающих. ГАМК создает физиологически адекватный фон для нейрохимической организации регуляторных процессов центральной и периферической нервной системы.

Функционирование гомеостатических механизмов на организменном уровне тесно связано с поддержанием постоянства концентрации ГАМК в тканях мозга, которое обуславливает сбалансированность процессов возбуждения и торможения в нервных клетках.

Снижение активности ГАМК-ергических механизмов сопровождается развитием дистресса, инсомнии, хореи Гентингтона, стереотипной двигательной активности и судорожных состояний; усилением агрессивного поведения и тревожно-фобическими реакциями; приводит к нарушению ряда когнитивных функций [Сергеев П. В. и др., 1999].

В нервной ткани ГАМК образуется путем декарбоксилирования глутамата под влиянием энзима (КФ 4.1.1.15), чаще называемого L-глутамат-1-декарбоксилазой (ГДК; GAD) или декарбоксилазой глутаминовой кислоты (ДГК)³. Кофактором ГДК является пиридоксаль-5-фосфат (ПЛФ), который поступает в ЦНС с кровотоком, а в организм — в качестве основного компонента витамина B₆.

Катаболизм ГАМК осуществляется митохондриальным энзимом КФ 2.6.1.19, иначе называемым ГАМК-трансаминазой (ГАМК-Т), превращающим посредством реакции переаминирования аминокислоту в сукцинатсемиальдегид (ССАД). Он, в свою очередь, окисляется дегидрогеназой сукцинатсемиальдегида до янтарной кислоты с последующей утилизацией в цикле Кребса [Ашмарин И. П. и др., 1999].

При снижении активности ГАМК-Т происходит накопление медиатора, уменьшение скорости дерцепции и пролонгирование эффектов торможения. К настоящему времени известно большое количество экзогенных ингибиторов ГАМК-Т, относящихся к соединениям различных структурных рядов.

Выраженной активностью обладают специфичные необратимые ингибиторы ГАМК-Т. Наиболее активными из них являются: продуцируемый стрептомицетами (*Streptomyces toyocaensis*) габакулин, аминоксиуксусная кислота, структурные аналоги ГАМК (γ-эти-

³ Все случаи снижения ритма биосинтеза ГАМК приводят к постепенному истощению запаса этого медиатора и, как следствие, — к последующим нарушениям тормозных процессов. Противоположный феномен — ускорение нормального ритма биосинтеза ГАМК, — в принципе невозможен, так как производительность биосинтеза в норме строго лимитирована количеством регулирующего этот процесс фермента ГДК. Возрастание уровня ГАМК в нейроне иногда наблюдается вследствие увеличения в тканях ЦНС производительности «ГАМК-шунта» при введении экзогенного глутамин. Однако этот феномен не сопровождается существенным нарушением нервной регуляции по той причине, что при достижении в нейрональной среде определенного уровня ГАМК реализуется его способность к репрессии активности ГДК. К тому же, как только содержание ГАМК в нейрональной среде достигает критического уровня, имеет место депонирование нейромедиатора в синаптические везикулы.

нил-ГАМК; γ -винил-ГАМК; γ -ацетилен-ГАМК) и др. Фарм. препарат «Вигабатрин» (γ -винил-ГАМК), являясь селективным необратимым блокатором ГАМК-Т, вызывает мощный противосудорожный эффект, что обуславливает его широкое применение в клинике в качестве противозипилептического средства.

Вмешательство в катаболизм ГАМК возможно не только на уровне ГАМК-Т, но и посредством нарушения метаболизма остальных компонентов «ГАМК-шунта», в частности, янтарного полуальдегида. Последний, являясь субстратом многих биоциклов, способен окисляться в янтарную кислоту (реакция катализируется соответствующей дегидрогеназой КФ 1.2.1.16).

Ингибиторы дегидрогеназы янтарного полуальдегида, повышая в ЦНС уровень этого метаболита ГАМК (равновесие «ГАМК-шунта» смещено в сторону ГАМК), проявляют депрессантную активность.

Наиболее широко используемым депрессантом с подобным механизмом действия является дипропилуксусная кислота (α -пропилвалериановая, вальпроевая). Вальпроевая кислота («Конвулекс»), ее натриевая («Депакин») и кальциевая («Конвульсофин») соли широко используются как противозипилептические препараты.

В пресинаптических окончаниях ГАМК депонируется в везикулах⁴. Везикуляция ГАМК осуществляется с помощью специальных транспортеров, которые используют протонный градиент, создаваемый везикулярными АТФ-азами⁵.

⁴ Возможность экзогенного влияния на характер и механизм депонирования ГАМК до конца не изучена. Пока неизвестно ни одного соединения, которое в опытах *in vivo* выступало бы в роли специфичного активатора или ингибитора депонирования ГАМК. Известно лишь, что депонирование ускоряется в присутствии ионов хлора, достигая максимума при концентрации 0.05 М Cl⁻. Кроме того, опытами *in vitro* показано, что депонирование ГАМК тормозится резерпином, аминазином и имипрамином.

⁵ Везикуляция ГАМК осуществляется с помощью специальных транспортеров, которые используют протонный градиент, создаваемый везикулярными АТФ-азами. Механизмы везикулярного захвата возбуждающего (глутамата) или тормозно-

Высвобождение ГАМК в синаптическую щель протекает в соответствии с общими закономерностями высвобождения нейромедиаторов: экзоцитоз реализуется, когда распространяющийся внутринейронно биохемозлектрический импульс достигает окончания нейрона, где размещены синаптические везикулы с депонированной в них ГАМК.

Непосредственно предшествующим экзоцитозу актом является формирование неспецифического кальций-калий-ионного канала. ГАМК при этом выполняет функцию модулятора экзоцитоза: когда ее концентрация в синаптическом пространстве достигает определенного «критического» уровня, включаются механизмы прекращения экзоцитоза и одновременной трансформации кальций-калиевого канала в кальций-калиевый насос.

Не останавливаясь подробно на специфике экзоцитоза ГАМК, отметим лишь, что ее высвобождение возможно как в виде мультимолекулярных квантов (что происходит при слиянии синаптических везикул с плазматической мембраной), так и в виде постоянной неквантовой утечки медиатора из окончания аксонов в состоянии покоя [Николлс Дж. и соавт., 2003].

После высвобождения ГАМК в синаптическую щель помимо взаимодействия нейромедиатора с соответствующим рецептором происходит его захват электрогенными транспортерами⁶. Транспортеры ГАМК, явля-

го (ГАМК) нейротрансмиттера принципиально различны. Так, анионы глутамата непосредственно перемещаются в везикулы по градиенту концентрации H^+ , которая в этих структурах высока. В случае ГАМК-трансмиссии, в начале по протонному градиенту движутся анионы хлора, обменивающиеся в дальнейшем на анионы ГАМК. Белок, участвующий в процессе поглощения глутамата везикулами, идентифицирован, в то время как белок, опосредующий обмен хлора на ГАМК, до сих пор не определен [Egebjerg A. et al., 2002]. Везикуляция ГАМК (равно как и глицина) осуществляется при участии фермента VGAT₁. [Николлс Дж. и соавт., 2003].

⁶ Транспортеры, переносящие нейромедиаторы в нервное окончание, отличаются от тех, которые транспортируют медиатор в синаптические везикулы. В настоящее время идентифицировано четыре класса транспортеров ГАМК: GAT₁,

ясь ключевыми участниками транспорта нейромедиатора через мембрану, рассматриваются как лигандзависимые ионные каналы, поддерживающие постоянный ток, определяемый электрохимическим градиентом.

Транспортеры ГАМК играют важную роль в качестве регулятора внеклеточной концентрации аминокислоты⁷. При этом в зависимости от особенностей состояния нервной ткани в локальном участке мозга они либо ограничивают диффузию (захват нейротрансмиттера), либо являются источником диффузионного сигнала (обратно направленный захват).

ГАМК, являясь основным ингибиторным медиатором ЦНС, осуществляет эффект торможения через специфические рецепторы⁸, которые по современным представлениям могут представлять собой группу отдельных хорошо различимых подтипов рецепторов или набор множественных состояний одного типа рецептора.

Рецепторы ГАМК-зависимой мембраны являются достаточно чувствительными к некоторым экзогенным соединениям и, в первую очередь, к тем, которые характеризуются подобными ГАМК

GAT₂, GAT₃ (GABA- transporters) и VGAT-1 (betaine/GABA-transporter), локализованных как в астроцитах, так и в самих нейронах [Egebjerg J. et al., 2002].

⁷ Эффективным антиэпилептическим препаратом нового поколения является, в частности, ингибитор реаптейка ГАМК — фарм. препарат «Тиагабин» («Габитрил»), структурно представляющий собой нипекотовую кислоту, соединенную алифатической цепью с липофильным якорем. Синтез селективных блокаторов электрогенных транспортеров ГАМК является перспективным направлением создания противосудорожных препаратов нового поколения [Egebjerg J. et al., 2002].

⁸ Нейрохимия и молекулярная биология под термином «рецептор» подразумевают молекулярные комплексы, обладающие высоким сродством к определенным химическим веществам (лигандам) и осуществляющие внутриклеточную передачу химического сигнала, приводящего к изменениям функциональной активности клетки-мишени. Рецепторы реагируют с лигандами, представляющими собой эндогенные соединения (нейромедиаторы, нейромодуляторы и др. сигнальные молекулы), или ксенобиотиками, образуя лиганд-рецепторные комплексы. Связывание лиганда с рецептором специфично и приводит к запуску различных внутриклеточных и межклеточных механизмов: открытию мембранных ионных каналов или активации ряда ферментов в результате действия вторичных мессенджеров (передатчиков).

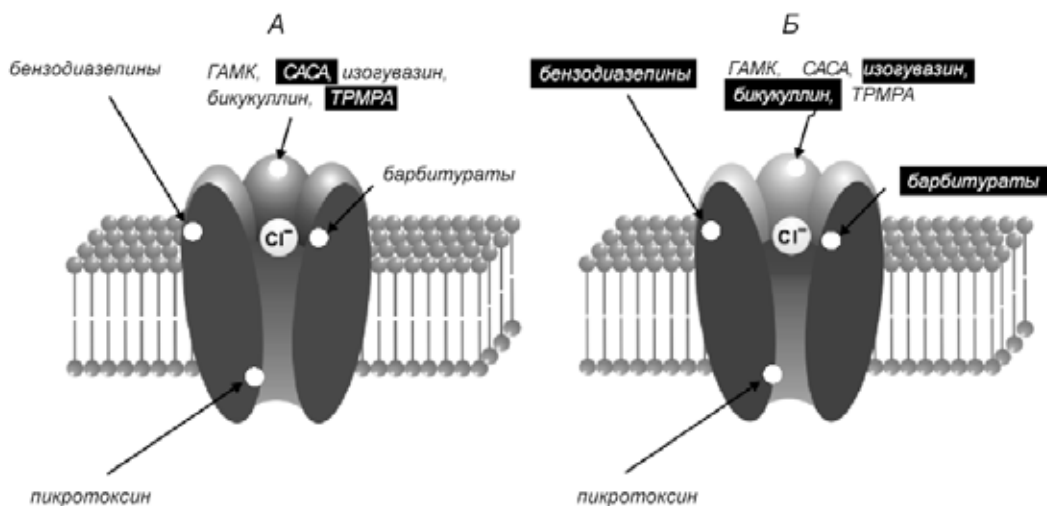


Рисунок 1. Механизмы действия фармакологических агентов на ионотропные ГАМК_А- и ГАМК_С-рецепторы (А и Б соответственно). На фрагментах А и Б названия фармакологических агентов, не активных в отношении ГАМК_А- и ГАМК_С-рецепторов соответственно, приведены на черном фоне [Семьянов А.В., 2002]

(или близкими ей по конфигурации или конформации) структурами. Такие соединения могут выступать либо в роли конкурентных агонистов ГАМК, инициирующих «ложный» тормозной эффект (ГАМК-миметики), либо в роли конкурентных антагонистов ГАМК, блокирующих рецепцию медиатора (ГАМК-литики).

Учитывая топологическую сложность ГАМК-реактивной мембраны, ГАМК-миметические или ГАМК-литические эффекты могут вызываться также и неконкурентными ГАМК-ергиками (ГАМК-агонистами и ГАМК-антагонистами), взаимодействующими со специфическими сайтами аллостерической модуляции ГАМК-рецепторно-канального комплекса.

На рисунке 1 схематично представлены сайты связывания агонистов ГАМК_А-рецептора: ГАМК и изогувазина (рис. 1А), и ГАМК_С-рецептора: ГАМК и цис-аминокротоновой кислоты (рис. 1Б).

Выделяют три типа рецепторов ГАМК: ГАМК_А, ГАМК_В и ГАМК_С.

Рецепторы ГАМК_А и ГАМК_С относятся к ионотропным⁹; ГАМК_В — к метаботропным¹⁰ рецепторам.

Конкурентными антагонистами ГАМК_А- и ГАМК_С-рецепторов соответственно являются бикикуллин и ТРМРА (1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-метилфосфиновая кислота). Неконкурентный антагонист ГАМК_А- и ГАМК_С-рецепторов пикротоксин действует на участок внутри канала этих рецепторов, однако в отношении ГАМК_С-рецепторов указанный антагонист менее эффективен.

Характерно, что сайты аллостерических модуляторов — бензодиазепинов и барбитуратов в случае ГАМК_С-рецепторов отсутствуют.

Что касается ГАМК_А-рецепторов, то считается, что они представлены как в синапсе, так и экстраинаптически (рис. 2), преимущественно локализуясь на постсинаптической мембране нейрона, и сопряжены с бензодиазепиновыми, пикротоксининовыми, барбитуратными, стероидными участками связывания, образуя ГАМК_А-рецепторно-канальный комплекс (ГАМК_А-РКК).

⁹ *Ионотропные рецепторы* (лиганд-управляемые ионные каналы) — быстродействующие, содержащие в своей структуре ионный канал, открытие которого ведет к изменению потенциала мембраны. *Ионные каналы* представляют собой трансмембранные гликопротеиды, расположенные в плазматической мембране, выполняют функцию ворот для заряженных ионов и тем самым препятствуют свободной диффузии ионов через липидную мембрану. Они регулируют внутриклеточную концентрацию ионов Ca²⁺, K⁺, Na⁺ и Cl⁻. К ионотропным рецепторам, помимо ГАМК_А относятся никотиновые холинорецепторы, NMDA, — AMPA — и каинатные рецепторы возбуждающих аминокислот.

¹⁰ *Метаботропные рецепторы* (трансмембранные белки со структурой, сходной для различных нейромедиаторных систем) — медленнодействующие, состоящие из компонентов, периодически связывающихся друг с другом, которые после взаимодействия с нейромедиатором запускают цепь реакций, образующих молекулы вторичных мессенджеров (циклические аденазинмонофосфат и гуанозинмонофосфат, диацилглицерол и др), осуществляющих передачу сигнала на внутриклеточные белки-мишени, модулируя их активность. К метаботропным рецепторам, помимо ГАМК_В относятся мускариновые холинорецепторы, дофамино-, серотонино-, адрено-, пептидергические и глутаматные.

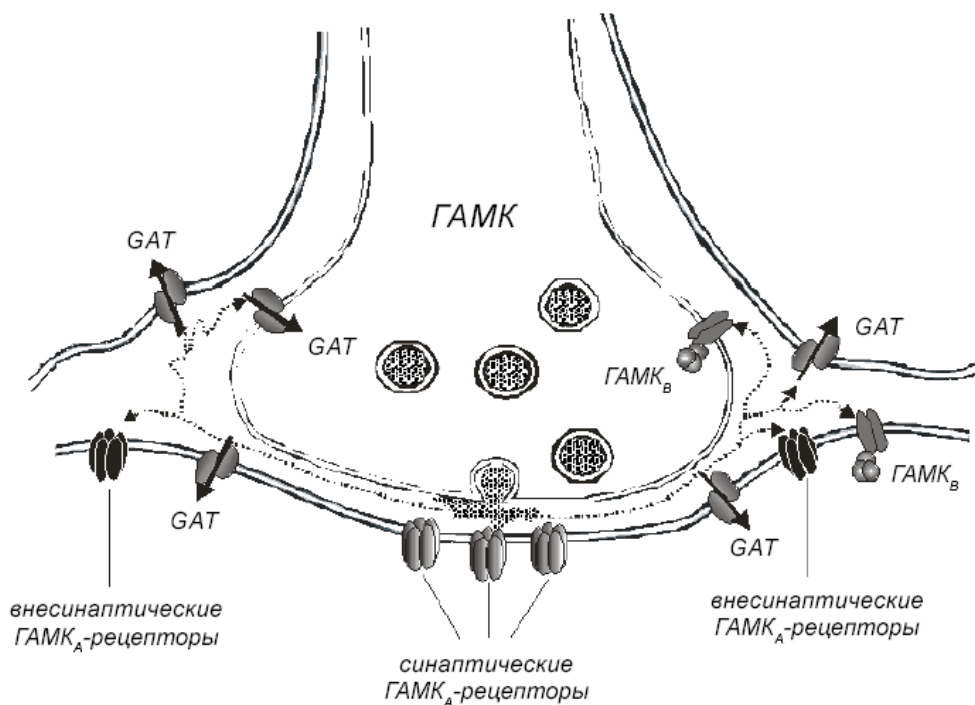


Рисунок 2. Участие рецепторов и транспортеров ГАМК в фазном и тоническом ГАМК-опосредованном торможении [Семьянов А.В., 2002]

Участки связывания ГАМК в ГАМК_A-РКК дифференцируют на сайты с низким (ГАМК_{A2}) и высоким (ГАМК_{A1}) сродством к агонисту. Полагают, что ГАМК_{A1}-рецепторы нечувствительны к бензодиазепинам (БЗД); ГАМК_{A2}-рецепторы образуют комплекс с БЗД-рецептором. Высокоафинные рецепторы распределены достаточно равномерно по всем отделам мозга, тогда как низкоафинные ГАМК рецепторы более распространены в мозжечке, коре головного мозга и гипоталамусе, чем в других отделах. Множественность изоформ ГАМК_A-рецептора обуславливает неоднородность биологических эффектов ГАМК в различных участках мозга [Egebjerg A. et al., 2002].

В соответствии с гипотетической моделью, ГАМК_A-РКК является интегральным мембранным белком, состоящим из гликозилированных белковых субъединиц, каждая из которых принадлежит к определенному типу, которые в свою очередь делятся на ряд подтипов. Эти субъединицы собраны в пентомер по аналогии с никотиночувствительным рецептором (рис. 3).

В соответствии с современными представлениями, ГАМК_A-рецепторы млекопитающих состоят как минимум из 19 гликозилированных субъединиц, которые условно сгруппированы в семейства: α , β , γ , δ , ϵ , π , θ , ρ . Каждая из субъединиц, принадлежащих к определенному семейству, в свою очередь делится на ряд подтипов ($\alpha 1$ - $\alpha 6$; $\beta 1$ - $\beta 3$; $\gamma 1$ - $\gamma 3$; $\rho 1$ - $\rho 3$). Комбинации этих субъединиц обуславливают существование множества изоформ ГАМК_A-рецепторов [Egebjerg J. et al., 2002].

Предполагается, что γ - и δ - субъединицы не могут входить совместно в состав одного рецептора.

Рецепторы, содержащие $\gamma 2$ -субъединицу, сконцентрированы внутри синапсов, поскольку такие рецепторы взаимодействуют с тубулинсвязывающим белком гефрином, необходимым для локализации

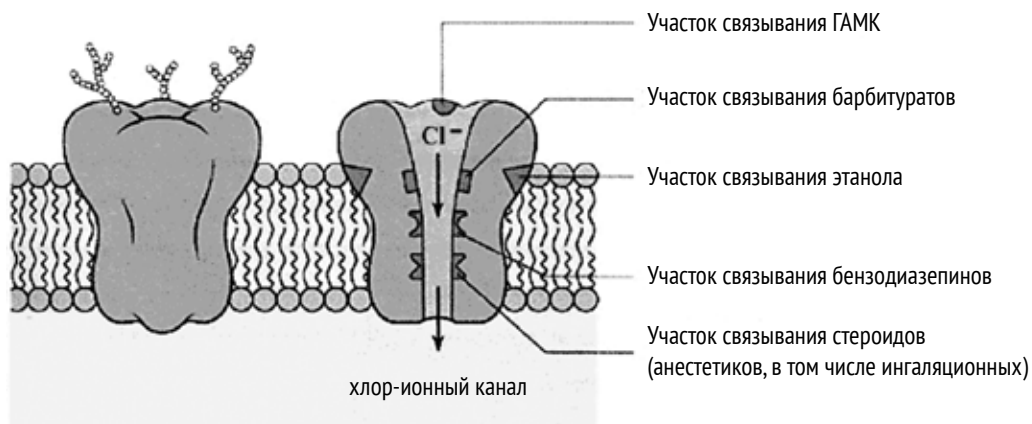


Рисунок 3. Обобщенная теоретическая модель аллостерической модуляции ГАМКА-рецепторно-канального комплекса нейрональных мембран

ГАМК рецептора на постсинаптической мембране. Их аффинность, по-видимому, достаточна для участия в генерации тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП), но недостаточна для того, чтобы активация происходила при базисной внеклеточной концентрации ГАМК.

ГАМК_A-рецепторы, содержащие δ -субъединицу, не связаны с гефрином и находятся вне синапса. Они достаточно динамичны, постоянно перемещаются по мембране нейронов как за счет латерального перемещения (вдоль поверхности мембраны), так и посредством встраивания (эндоцитоза). Кроме того, при наличии данной субъединицы рецепторы проявляют высокую аффинность по отношению к ГАМК и не десенситизируются в случае длительного действия агониста. Подобные рецепторы представляются идеальными кандидатами на роль рецепторов, опосредствующих тоническое торможение [Egebjerg J. et al., 2002; Николлс Дж. и др., 2003].

Ранее считалось, что на экстрацеллюлярной части β -субъединицы располагаются участки связывания ГАМК, ее агонистов и прямых (конкурентных) антагонистов, а на α -субъединице находятся участки связывания лигандов БЗД-рецепторов. В настоящее время эти представления пересмотрены с учетом выявленной селективности изоформ ГАМК_A-РКК: участок связывания ГАМК и его агонистов предполагается между α — и β -субъединицами; участок связывания БЗД — между α - и γ -субъединицами.

Специфичность эффектов аллостерических модуляторов ГАМК_A-рецепторов (нейростероидов, цинка, бензодиазепинов и барбитуратов) определяется конкретной композицией субъединиц [Egebjerg J. et al., 2002].

Таким образом, различные подсемейства субъединиц ГАМК_A-рецепторов характеризуются специфичностью физиологической активности.

Так, например, $\alpha 1$ -содержащий рецептор в большей степени определяет седатацию, $\alpha 2/\alpha 3$ — анксиолитическое действие, $\alpha 6$ — гип-

нотический эффект. Мыши, нокаутированные по $\alpha 6$ -субъединице, нечувствительны к барбитуратам и этанолу, а нокаутированные по $\alpha 5$ -субъединице не проявляют нарушений со стороны мнестических функций. Mc. Kernan et al., используя подход, базирующийся на селективности фармакологического профиля изоформ ГАМК_A-рецептора, синтезировали бензодиазепиновые анксиолитики с агонистической активностью $\alpha 2/3$ и антагонистической активностью $\alpha 1/5/6$, лишённые побочных эффектов бензодиазепинов (в качестве сравнения следует отметить, что α -субъединичный изоморфизм диазепама представлен наличием $\alpha 1/2/3/5$) [Egebjerg J. et al., 2002].

Распределение мРНК, кодирующих разные изоформы субъединиц рецепторов ГАМК, различно в разных отделах мозга, что предполагает наличие специфичности распределения подтипов ГАМК_A-рецепторов в ЦНС. Комбинация рецепторов, включающая $\alpha\beta\gamma$ - или $\alpha\beta\delta$ -субъединицы, более широко представлена в нервной системе млекопитающих, чем другие композиции.

Синаптические ГАМК_A-рецепторы представлены преимущественно в виде основных изоформ типов $\alpha 1\beta 2/3\gamma 2$, $\alpha 6\beta 2/3\gamma 2$ или $\alpha 1/6\beta 2/3\gamma 2$, $\alpha 6\beta 2/3\gamma 2$; внесинаптические, в дополнение к вышперечисленным, представлены также изоформами типа $\alpha 6\beta 2/3\delta$ и $\alpha 1/6\beta 2/3\delta$. Характерно, что δ -субъединица, являясь исключительно экстрасинаптической, всегда ассоциируется с $\alpha 6$ -субъединицей. В свою очередь, $\alpha 2$ -субъединица встречается исключительно в соматодендритных синапсах, но не в тормозных синапсах на начальном сегменте аксона [Egebjerg J. et al., 2002; Семьянов А. В., 2002].

Композиция субъединиц ГАМК_A-рецепторов в нейронах может изменяться при эпилептогенезе, что оказывает соответствующее влияние на фармакодинамику противосудорожных препаратов.

В литературе обсуждается возможность существования ГАМК_A-рецепторов в трех функциональных состояниях с различной анионной проводимостью, которые соответствуют трем конформациям ГАМК-рецептора с различным сродством к ГАМК:

R* — нестабильная форма (покоя), с «открытым» каналом и низким сродством к агонисту, стабилизирующаяся блокаторами хлор-ионных каналов (ХИК) и углубляющаяся барбитуратами;

R — метастабильная форма (активная) с закрытым каналом и высоким сродством к агонисту;

R** — стабильная (десенсibilизированная) форма с закрытым каналом и сверхвысоким сродством к агонисту, отражающим разобщение с ионным каналом [Николлс Дж. и др., 2003].

Характерно, что данные состояния рецепторов во многом определяются особенностями композиции субъединиц ГАМК_A-РКК.

Характерной чертой ГАМК_A-рецепторов, как уже отмечалось, является селективность их регуляции посредством аллостерической модуляции. В ГАМК_A-рецепторе существует целый ряд модуляторных сайтов, отличных от сайта связывания медиатора (рис. 3). Вещества, взаимодействующие с этими сайтами, повышают (или снижают) эффективность активации ГАМК_A-рецепторов.

Одним из таких сайтов аллостерических модуляторов является *бензодиазепиновый рецептор (БЗД-рецептор)*. Активация БЗД-сайта ведет к увеличению аффинности по отношению к агонисту у определенной группы, но не у всех ГАМК_A-рецепторов. Различия ГАМК_A-рецепторов по их чувствительности к БЗД, как уже отмечалось выше, могут быть связаны с особенностями селективного профиля композиции рецепторных субъединиц [Egebjerg J. et al., 2002].

Другим сайтом аллостерической модуляции ГАМК_A-рецепторов является *сайт связывания барбитуратов*. ГАМК_A-рецепторы, чувствительные к барбитуратам, более распространены в тканях мозга, чем ГАМК_A-рецепторы, чувствительные к БЗД.

В отличие от БЗД, повышающих аффинность ГАМК_A-рецептора по отношению к агонисту (следовательно, и частоту открытия ионофора), барбитураты увеличивают проводимость ХИК за счет увеличения времени открытого состояния хлор-ионофора [Николлс Дж. и др., 2003].

Аллостерические модуляторы ГАМК_A-РКК (БЗД, барбитураты) способны усиливать не только тормозные постсинаптические токи, но и тонический ГАМК-ергический ток¹¹ [Семьянов А. В., 2002].

Модулирующее влияние на ГАМК_A-рецепторы оказывают и нейростероиды. Физиологическая и патофизиологическая роль этих участков связывания ГАМК_A-РКК до конца не установлена. Метаболиты прогестерона и дезоксикортикостерона потенцируют связывание ГАМК и БЗД. В то же время среди стероидов найдены и сильные ингибиторы хлор-ионного транспорта. Полагают, что кортикостероиды дозозависимо оказывают ингибирующее и активирующее действие на функционирование ГАМК_A-рецептора [Сергеев П. В. и др., 1999; Egebjerg J. et al., 2002; Николлс Дж. и др., 2003].

Ионотропные ГАМК_C-рецепторы отличаются от ГАМК_A-рецепторов как филогенетически¹², так и функционально. Они не чувствительны к аллостерическим модуляторам и специфическим агонистам ГАМК_A-рецепторов. С другой стороны, существуют специфические агонисты и антагонисты ГАМК_C-рецепторов, не эффективные в отношении рецепторов типа ГАМК_A (основные фармакологические различия этих подтипов ионотропных рецепторов ГАМК представлены на рис. 1).

В синаптическом ответе ГАМК_A-рецепторы определяют «быстрый» компонент соответствующего синаптического тока. Ионо-

¹¹ Роль тонического ГАМК-опосредованного тока состоит в поддержании определенного значения потенциала на мембране и соответствующей модуляции возбудимости клетки. Тонический ГАМК-ергический ток возникает за счет диффузии ГАМК во внесинаптическое пространство и последующей активации внесинаптических рецепторов этого трансммиттера, свойства которых отличны от свойств синаптических рецепторов (рис. 2).

¹² С учетом субъединичной композиции, этот вид ионотропных рецепторов ГАМК можно рассматривать как наиболее древний. Он объединяет гомомерные рецепторы, состоящие только из р-субъединиц, которые, в свою очередь, делятся на три подкласса: р1, р2 и р3.

фор ГАМК_A-рецептора проницаем для ионов хлора и в некоторой степени для бикарбонатов, нитратов, нитритов, ацетатов, роданидов, а также катионов лития, цезия, калия и натрия. Следовательно, нейрофизиологический эффект определяется суммарным электрохимическим градиентом на постсинаптической мембране [Николлс Дж. и др., 2003].

Таким образом, активация ГАМК_A-рецепторов, как правило, приводит к входу ионов хлора в нейрон и к гиперполяризации нейрональной мембраны¹³.

В начале 1980-х годов в нейронах ЦНС были идентифицированы «медленные» ответы на аппликацию ГАМК и баклофена (β -4-хлорфенил- γ -аминомасляной кислоты). Этот феномен ГАМК-ергического торможения оказался обусловлен активацией метаботропных ГАМК_B-рецепторов.

Метаботропные ГАМК_B-рецепторы, являясь более поздними филогенетическими образованиями, представляют собой гетеродимеры, состоящие из двух субъединиц: GBR₁ и GBR₂.

ГАМК_B-рецепторы (так же, как и ГАМК_A) — гетерогенны; характеризуются спецификой фармакологического профиля, обусловленного как особенностями регионального распределения¹⁴, так и характером локализации в пределах нейрона. Агонистом ГАМК_B-рецепторов является баклофен; антагонистами — 5-аминовалериат, гомотаурин, факлофен, саклофен [Николлс Дж. и др., 2003].

ГАМК_B-рецепторы локализуются как пре-, так и постсинаптически. Свою активность они реализуют через триггерные G_{i/o}-бел-

¹³ Однако при определенных условиях ГАМК_A-рецепторы могут опосредовать отток ионов хлора, который деполяризует нейроны, например, в эмбриональных или незрелых нейронах, а также в некоторых подгруппах зрелых нейронов.

¹⁴ Локализация ГАМК_B-рецепторов в мозге отличается от соответствующей локализации ГАМК_A-рецепторов. ГАМК_B-рецепторы активно представлены на периферии: в предсердии, мускулатуре кишечника и сосудов, в двигательных нервных окончаниях скелетных мышц.

ки, которые опосредуют усиление или торможение активности аденилатциклазы, снижение кальциевой и увеличение калиевой проводимости в нейронах [Egebjerg J. et al., 2002; Николлс Дж. и др., 2003].

Пресинаптические ГАМК_B-рецепторы уменьшают пресинаптический вход кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы N- и P/Q-типов за счет прямого влияния (через гуанин-нуклеотид-связывающий белок) либо посредством активации фосфолипазы A₂, (усиливающей гидролиз фосфолипидов и изменяющей активность протеинкиназы), снижая высвобождение нейротрансмиттеров.

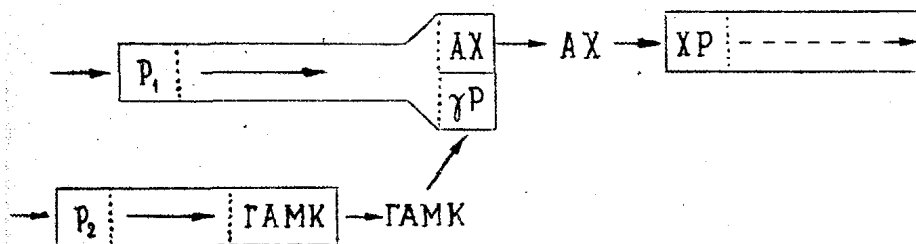
При активации пресинаптических ГАМК_B-рецепторов наблюдается торможение высвобождения ГАМК, а также нейромедиаторов иной природы — глутамата, ацетилхолина, катехоламинов и пр. В постсинаптических локусах ГАМК_B-рецепторы запускают каскад реакций, приводящих к открытию калиевых каналов, так же связанных с G-белком и протеинкиназой. Благодаря активации этих каналов возникают медленные ТПСТ, длящиеся сотни миллисекунд [Egebjerg J. et al., 2002].

Таким образом, постсинаптическим эффектом активации ГАМК_B-рецепторов является длительная гиперполяризация, следующая за «быстрым» ионотропным компонентом ГАМК-ергической передачи.

В межнейронных взаимодействиях ГАМК участвует как в пресинаптическом (которое вызывает уменьшение количества медиатора, высвобождаемого из возбуждающих нервных окончаний), так и в постсинаптическом (уменьшающем возбудимость клетки) торможении.

Первый случай реализуется при формировании активности нейрона, пресинаптическая мембрана которого бифункциональна. С одной стороны, она способна к экзоцитозу возбуждающего медиатора, с другой — способна реципировать ГАМК, поскольку в нее «вмонтирован» ГАМК-реципирующий мембранный блок (γP).

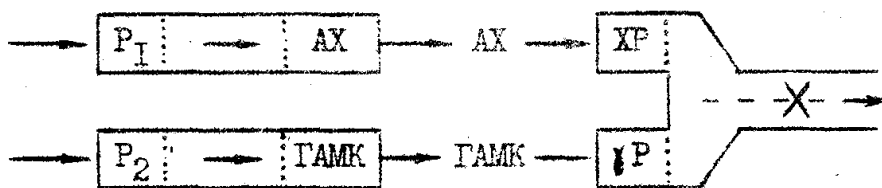
При возбуждении нейрона в нем инициируется, а затем и распространяется биохемоэлектрический импульс. Если же при этом на пресинаптической мембране реципирована ГАМК, то развивающаяся волна гиперполяризации прерывает распространение волны деполяризации; биохемоэлектрический импульс не достигает окончания нейрона и экзоцитоз медиатора возбуждения (например, АХ) тормозится:



Второй случай реализуется при формировании активности нейрона, реципирующая мембрана которого бифункциональна.

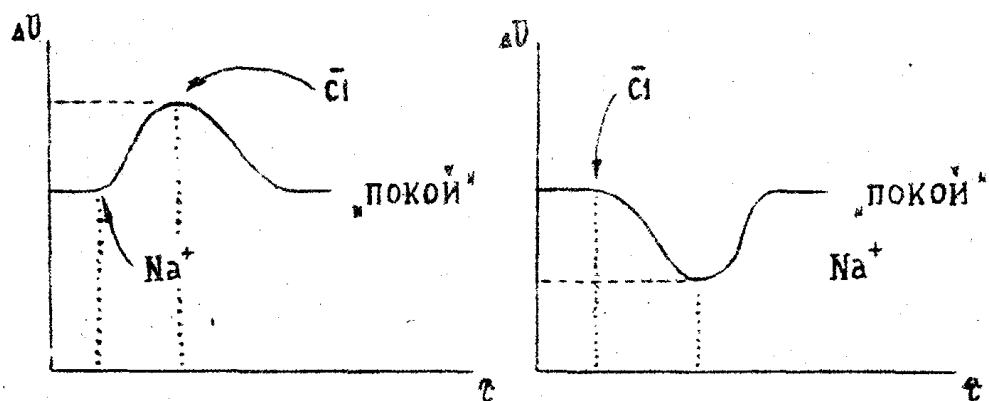
Если передача осуществляется только посредством нейромедиатора возбуждения (например, АХ), то в зависимом нейроне инициируется и распространяется биохемоэлектрический импульс, передаваемый далее.

Если же зависимый нейрон активирован ГАМК, то развивающаяся волна гиперполяризации блокирует формирование сигнала:



Естественно, что в обоих вариантах, когда на постсинаптической мембране в том или ином порядке реализуются как деполяризация,

так и гиперполяризация, результирующим эффектом будет «гашение» импульса, то есть торможение нервной передачи:



Запрограммированное эволюцией функционирование ГАМК обеспечивает осуществление тормозных эффектов, препятствующих безмерному распространению возбуждающих импульсов, что и составляет смысл биорегуляторных процессов тормозной ГАМК-ергической системы.

Вышеописанные типы торможения определенным образом задействованы в процессах эпилептогенеза.

Так, в частности при моделировании эпилепсии на животных фиксируется гибель только определенных видов интернейронов; отмечается снижение интенсивности дендритного, но не соматического торможения. Аппликация каината повышает эффективность ГАМК-ергического торможения в интернейронах и снижает в пирамидных клетках [Крыжановский Г. Н., 2002].

Расширение представлений о видах ГАМК-ергического торможения, уточнение механизмов действия ГАМК-агонистов открывает перспективы создания новых антиконвульсантов.

Инициация и развитие судорожных припадков, обусловленных переходом нормально функционирующих нейронов в состояние пароксизмальной активности, помимо ингибирования ГАМК-ер-

гических механизмов, определяется активацией нейромедиаторной системы возбуждающих аминокислот (ВАК-ергической нейротрансмиссии) [Петров В. И. и др., 1997; Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э., 1997; Egebjerg A. et al., 2002; Крыжановский Г. Н., 2002].

К возбуждающим аминокислотам (ВАК) относятся L-глутаминовая и L-аспаргиновая кислоты, являющиеся основными возбуждающими нейромедиаторами ЦНС.

Глутаматные нейроны широко представлены в различных отделах головного мозга, а их рецепторы подразделяются на метаботропные (mGluR-рецепторы) и ионотропные рецепторы (N-метил-D-аспаратные или NMDA-рецепторы, α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионатные или AMPA-рецепторы, 2-амино-4-фосфоноаминомасляные или каинатные, AP4-рецепторы).

Метаботропные рецепторы глутаматергической системы (mGluR) обеспечивают модуляторные функции и вызывают долговременные изменения в деятельности нейронов. Их структура представляет собой классический рецептор, связанный с G-белками, содержащий семь трансмембранных сегментов. Особенностью mGluR является большой N-концевой домен, в котором находится сайт связывания с глутаматом.

Показано, что метаботропные глутаматные рецепторы в зависимости от их чувствительности к фармакологическим агентам подразделяются на восемь типов: mGluR₁–mGluR₈. С учетом их аминокислотной последовательности эти типы рецепторов можно разбить на три группы: mGluR₁/mGluR₅; mGluR₂/mGluR₃ и mGluR₄/mGluR₆/mGluR₇/mGluR₈. [Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э., 1997].

Активация метаботропных глутаматных рецепторов первой группы (mGluR₁/mGluR₅) посредством активации G_q-белков запускает фосфоинозитидный путь передачи. Локализованы они на постсинаптической мембране. Рецепторы ассоциированы с Na⁺ и K⁺-каналами, поэтому активность этих рецепторов напрямую влияет на возбудимость нейронов.

Метаботропные глутаматные рецепторы второй группы ($mGluR_2/mGluR_3$) предотвращают формирование цАМФ в результате активации G-белков, ингибирующих аденилатциклазу. Эти рецепторы вовлечены в пресинаптическую передачу сигнала и не оказывают влияния на постсинаптический потенциал действия.

Активация метаботропных глутаматных рецепторов третьей группы ($mGluR_4/mGluR_6/mGluR_7/mGluR_8$) приводит к ингибированию аденилатциклазы, что вызывает снижение концентрации цАМФ.

Неселективными агонистами метаботропных глутаматных рецепторов являются квискваловая, глутаминовая и иботеновая кислоты, а также 1S,3R-ACPD. Помимо этого, активаторами этих рецепторов считаются 3,5-дигидроксифенилглицин и (S)-гомоквискваловая кислота. Ингибитором активности G-белка, ассоциированного с рецепторами 2-й и 3-й групп, является петруссин-токсин [Egebjerg A. et al., 2002].

Следует заметить, что до сих пор появляются работы, авторы которых разделяют ионотропные глутаматные рецепторы на NMDA- и не-NMDA-подтипы. Возможно, такое разделение отражает тот факт, что наиболее изученным подтипом глутаматных рецепторов, по-прежнему, остается NMDA-подтип.

Именно NMDA-рецепторы, а точнее, селективные антагонисты этих рецепторов, наиболее интересны для разработки и внедрения в клиническую практику новых противосудорожных средств.

Во-первых, молекулярная структура, нейроанатомическое распределение и физиологические функции NMDA-рецепторов достаточно хорошо изучены, что позволяет предсказывать фармакологический профиль того или иного лиганда.

Во-вторых, методами биохимического, электрофизиологического и поведенческого анализа было выделено несколько десятков веществ, которые не только избирательно связываются с NMDA-рецепторами, но и обладают выраженным терапевтическим потенциалом [Egebjerg A. et al., 2002].

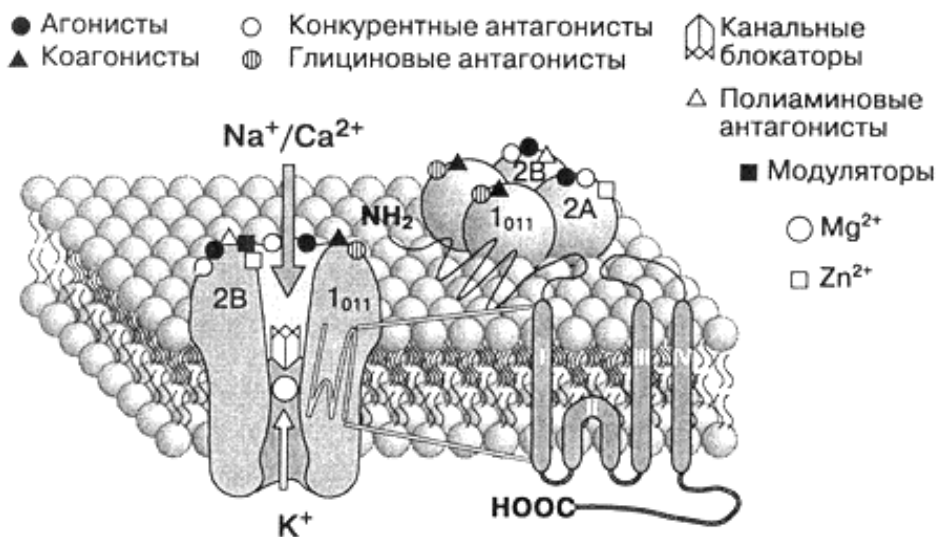


Рисунок 4. Схема строения NMDA-рецептора [Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э., 1997]

Гипотетический NMDA-рецептор представляет собой сложный рецепторно-ионофорный комплекс (рис. 4), состоящий из ионного канала и трех типов субъединиц: NR₁, NR₂ и NR₃, у каждой из которых существует по несколько изоформ. Каждый рецепторный комплекс, в свою очередь, состоит из 2NR₂ и 2–3 NR₃ субъединиц [Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э., 1997; Egebjerg A. et al., 2002].

NMDA-рецепторы с различным составом характеризуются неоднородным распределением в ЦНС, что приводит к многообразию их физиологических функций и создает перспективы для дифференцированного фармакологического контроля активности определенных подтипов NMDA-рецепторов и соответствующих нормальных и патофизиологических процессов¹⁵.

¹⁵ Субъединица NR₁ встречается практически во всех структурах ЦНС. Неоднородность анатомического распределения различных подтипов NR₂-субъединиц во многом объясняет многообразие функций NMDA-рецепторов в различных отделах ЦНС. Возможно, что именно субъединица NR₂ определяет фармакологиче-

В NMDA-рецепторном комплексе различают несколько связывающих участков [Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э., 1997]:

— участок связывания агонистов (глутамат, NMDA) и конкурентных антагонистов;

— участок связывания коагонистов глицина и D-серина (другие названия этого рецептора: стрихнин-нечувствительный глициновый рецептор, глициновый-рецептор) и глициновых антагонистов;

— участок связывания полиаминов (спермин, спермидин) и полиаминовых антагонистов;

— участок связывания «канальных» блокаторов (фенциклидин, кетамин, мемантин);

— участок связывания Mg^{2+} ;

— участок связывания Zn^{2+} ;

— участок связывания H^+ .

Кроме того, существуют специфические места связывания для других биоактивных веществ, таких как: нейростероиды, например прегненолон; нейропептиды, например, динорфин; гистамин (эффекты гистамина не наблюдаются в нормальных физиологических условиях, не блокируются классическими гистаминоблокаторами и, возможно, опосредуются полиаминовым участком).

Агонистами NMDA-рецепторов являются иботеновая кислота, NMDA, транс-пиперидин-2,3-дикарбоновая и D-гомоцистеинсульфиновая кислоты, а также (RS)-(тетразол-5-ил) глицин и N-фталамил-L-глутаминовая кислота.

Коагонистом NMDA-рецепторов является D-серин, показывающий большее сродство к ним, чем глицин.

скую специфичность NMDA-рецепторного комплекса, поэтому неудивительно, что значительное внимание исследователи уделяют тому, какие типы субъединиц NR_2 и в каком соотношении и количестве входят в функционально полноценный NMDA-рецепторный комплекс.

Антагонисты NMDA-рецепторов дифференцируют на группы в зависимости от их механизмов действия [Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э., 1997; Parsons et al., 1998; Egebjerg A. et al., 2002]:

А) Конкурентные антагонисты — связываются с тем же участком, что и глутамат. Введение конкурентных антагонистов приводит к вытеснению агонистов из глутаматного участка связывания на NMDA-рецепторном комплексе и тем самым к ослаблению эффектов агонистов.

Структурно они представляют собой соединения с двумя карбоксильными и одной аминогруппой. К ним относятся: D-альфа-аминоадипиновая кислота и ее производные; циклические аналоги с бензольными, пиперидиновыми и пиперазиновыми кольцами и др.

Большинство известных конкурентных антагонистов связывается со всеми подтипами NMDA-рецепторов независимо от субъединичной конфигурации. Однако в целом имеющиеся данные указывают на то, что конкурентные антагонисты обладают наибольшей аффинностью к рецепторам, имеющим в своем составе субъединицы NMDAR_{2A} и/или NMDAR_{2B}.

Б) Блокаторы катионного канала или неконкурентные антагонисты (фенциклидин, кетамин, МК 801, мемантин, амантадин, ламотриджин, топирамат).

Концепция использования канальных блокаторов основывается на их способности связываться с участком внутри канала только в условиях активации NMDA-рецептора, т.е. когда канал открыт. Такой своеобразный механизм действия канальных блокаторов послужил основанием для предположения, что они будут особенно эффективны в условиях патологической активации NMDA-рецепторного комплекса.

Наличие значительного психотомиметического потенциала у высокоаффинных канальных блокаторов (фенциклидина, дизоцилпина) препятствует их дальнейшему продвижению в клинику.

Данные сравнительной фармакологии различных канальных блокаторов позволили предположить, что скорость диссоциации ком-

плекса «лиганд-рецептор» является одним из основных факторов, определяющих их психотомиметическую активность. Действительно, вещества с быстрой обратной кинетикой и сильно выраженной зависимостью эффектов от мембранного потенциала (например, мемантин, амантадин) относительно безопасны и уже многие годы применяются в клинике.

В) Антагонисты, взаимодействующие с глициновым сайтом связывания.

Глициновые антагонисты — гетерогенная по химическому строению группа веществ (производные кинуреновой кислоты, хинолоны, хиноксалин-2,3-дионы и пр.). С точки зрения взаимодействия с подтипами NMDA-рецепторов они не являются однородным классом, так как их отдельные представители могут предпочтительно связываться с рецепторами, содержащими ту или иную субъединицу NMDAR₂.

Большинство известных глициновых антагонистов имеет низкое сродство к NMDAR_{2D}-рецепторам, в то время как агонисты лучше всего связываются именно с этим подтипом. Избирательность взаимодействия с подтипами NMDA-рецепторов может в значительной мере определять клиническую эффективность вещества этого ряда.

Еще несколько лет назад перспективы применения антагонистов глициновых рецепторов были весьма неопределенными из-за трудностей, связанных с их плохой проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Однако на настоящий момент известен ряд глициновых антагонистов, которые имеют улучшенный фармакокинетический профиль, и предварительные данные подтвердили их хороший терапевтический эффект при системном введении.

Г) Антагонисты полиаминового сайта связывания (ифенпродил, элипродил) избирательно связываются с NMDAR_{2B}-рецепторами, которые широко представлены в структурах лимбической системы, а также в гиппокампе. Они не вытесняют агонисты или коагонисты из мест связывания и не блокируют напрямую сам ионофор, однако

способны блокировать потенциалзависимые кальциевые каналы L- и N-типов.

Полиаминовые антагонисты характеризуются исключительно медленной кинетикой связывания с рецептором и диссоциируют от NMDA-рецептора при отсутствии глутамата, который в обычных условиях повышает их сродство. Теоретически это означает, что во время длительной патологической стимуляции (ишемия или судорожная активность) проявляется их ингибирующее действие.

Предполагают, что ифенпродил и элипродил потенцируют активность NMDA-рецепторного комплекса при низких концентрациях глутамата путем увеличения аффинности глутаматного участка, а при высоких концентрациях глутамата снижают активность NMDA-рецепторного комплекса за счет снижения вероятности открытого состояния канала.

Д) Двухвалентные ионы (Zn^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+}). Канал, ассоциированный с NMDA-рецептором, проницаем для K^+ , Na^+ и Ca^{2+} .

На основании данных об электропроводности одиночных каналов предполагают, что существуют две популяции NMDA-рецепторов: одна популяция формируется при участии субъединиц NR_{2A} или NR_{2B} и представляет собой давно известные NMDA-рецепторы с высокой проводимостью (эти рецепторы чувствительны к блокаде Mg^{2+}); другая популяция представляет собой NMDA-рецепторы с низкой проводимостью, низкой чувствительностью к Mg^{2+} , имеющие в своем составе субъединицы NR_{2C} или NR_{2D} .

Открытие канала происходит при одновременном связывании агонистов с глутаматным и глициновым участками. Обязательным условием для открытия канала является связывание глицина; именно это послужило основой для признания глицина коагонистом, а не просто аллостерическим модулятором NMDA-рецепторов [Николлс Дж. и др., 2003].

Открытие канала, ассоциированного с NMDA-рецепторами, приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция, что

влечет за собой повышение нейрональной активности. Внутри канала находится участок (или участки) связывания «канальных» блокаторов (фенциклидин, кетамин, мемантин). Связывание (как, впрочем, и диссоциация) «канальных» блокаторов с их рецепторным участком возможно только при открытом канале. Иными словами, неконкурентная блокада NMDA-рецепторов этими веществами происходит лишь после связывания глутамата и глицина. Данный феномен получил название «*use-dependency*» и на многие годы определил интерес к разработке лекарственных средств на основе блокаторов канала, ассоциированного с NMDA-рецептором [Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э., 1997].

Длительная избыточная активация NMDA-рецепторов приводит к патологическому повышению внутриклеточной концентрации кальция и запускает необратимые изменения (активация Ca_2^+ -зависимых протеаз, эндонуклеаз, фосфолипаз), ведущие к гибели нейрона (так называемый механизм «*кальциевой смерти*»).

Повышенная активность NMDA-рецепторного комплекса может быть следствием либо избыточной стимуляции NMDA-рецепторов (повышение пресинаптического высвобождения эндогенных агонистов, нарушение обратного захвата и/или деградации медиатора, введение экзогенных агонистов и пр.) либо устойчивых изменений на рецепторном или пострецепторном уровне [Сергеев П. В. и др., 1999].

В физиологических условиях активность NMDA-рецепторного комплекса регулируется большим количеством эндогенных агонистов, антагонистов и модуляторов. К их числу относятся вышеупомянутые глутамат (и аспартат), глицин (и D-серин), полиамины, нейростероиды, Ca^{2+} , Zn^{2+} , H^+ . Как и для большинства нейромедиаторов, для глутамата и других эндогенных агонистов и модуляторов глутаматных рецепторов существуют специфические механизмы пресинаптического накопления и высвобождения, обратного захвата и деградации [Николлс Дж. и др., 2003].

Эти процессы также являются потенциальными мишенями действия лекарственных средств. Кроме того, существует еще несколь-

ко модуляторных систем, которые позволяют поддерживать физиологическое равновесие активирующих и ингибирующих влияний на NMDA-рецепторный комплекс.

Одной из наиболее хорошо изученных является система кинуренинов: кинуреновая кислота образуется из кинуренина (фермент — кинуренинаминотрансфераза); хинолиновая кислота также образуется из кинуренина (начальный фермент пути — кинуренин-3-гидроксилаза).

Концентрация кинуренинов во внеклеточном пространстве зависит от многих факторов (например, от наличия прекурсоров) и может значительно меняться в условиях патологии (так, нарушение баланса хинолиновой и кинуреновой кислот в сторону преобладающего влияния хинолиновой кислоты вносит свой вклад в генез судорожных расстройств). Кинуреновая кислота является эндогенным антагонистом стрихнин нечувствительного глицинового рецептора. Этот факт лежал в основе многих направлений поиска экспериментального фармакологического воздействия на глициновый участок NMDA-рецепторного комплекса.

Во-первых, направленный синтез и исследования связи структура-активность в ряду аналогов кинуреновой кислоты позволили выявить несколько селективных глициновых антагонистов (например, 7-хлоркинуреновая кислота).

Во-вторых, по-прежнему привлекательной представляется возможность модуляции баланса эндогенных агонистов и антагонистов за счет введения пролекарств или посредством вмешательства в метаболизм кинуренинов:

— пролекарства представляют собой эфиры или амиды производных кинуреновой кислоты, которые характеризуются значительно улучшенной липофильностью, или вещества, продуктом метаболизма которых являются высокоаффинные антагонисты глициновых рецепторов (например, 4-хлоркинуренин 7-хлоркинуреновая кислота);

— повышение концентрации эндогенной кинуреновой кислоты может быть вызвано введением ингибиторов синтеза хинолиновой

кислоты, снижающих концентрацию эндогенного агониста хинолиновой кислоты, повышая при этом концентрацию кинуреновой кислоты за счет облегчения альтернативных путей метаболизма (кинуринаминотрансферазный путь).

Следует отдельно заметить, что важным источником регуляции кажущейся активности агонистов и коагонистов является десенситизация рецепторов¹⁶. Физиологический смысл десенситизации состоит в том, чтобы предотвратить нейротоксические эффекты длительной стимуляции NMDA-рецепторов (вследствие высвобождения глутамата), но при этом не нарушать процессы, запускаемые краткосрочной преходящей стимуляцией. В настоящее время различают три формы десенситизации NMDA-рецепторов: Ca^{2+} - и глициннезависимая десенситизация, которая запускается связыванием агониста с глутаматным участком; десенситизация, опосредованная повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} ; глицинзависимая десенситизация [Николлс Дж. и др., 2003].

Глицинзависимая десенситизация является одним из наиболее важных механизмов регуляции активности NMDA-рецепторного комплекса, так как глицин постоянно присутствует во внеклеточном пространстве (в отличие от глутамата, который высвобождается только при возбуждении глутаматергических проекций).

С одной стороны, глицин повышает сродство глутамата к NMDA-рецепторам, а глутамат запускает процесс десенситизации, который сопровождается снижением аффинности глицинового участка. С другой, — глицин ограничивает десенситизацию и, тем самым, усиливает эффекты стимуляции NMDA-рецепторов [Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э., 1997].

AMPA-рецепторы состоят из четырех субъединиц ($GluR_1$ – $GluR_4$), объединяющихся в тетрамер. Рецептор может быть как гомотетра-

¹⁶ Десенситизация рецепторов — процесс, вызывающий значительное уменьшение чувствительности рецепторов к их лигандам.

мерным, так и гетеротетрамерным. Каждая субъединица представлена четырьмя трансмембранными доменами, имеющими клешнеподобную структуру, которая строится из N-терминального домена и домена, расположенного в петле между третьим и четвертым трансмембранными доменами. Граница между этими доменами является сайтом связывания многих аллостерических модуляторов.

Основным эндогенным лигандом AMPA-рецепторов является глутамат, который связывается с «клешнеподобной» структурой в лиганд-связывающем домене. Открытие ионного канала происходит после связывания агониста с двумя участками, но связывание с большим количеством участков увеличивает проводимость канала и среднее время его пребывания в открытом состоянии. Канал AMPA-рецептора является независимым от потенциала мембраны.

Конкурентные антагонисты обычно содержат α -аминогруппу, соединенную с гетероциклическим участком, например, квиноксалиндионы (CNQX, DNQX, NBQX).

Неконкурентные антагонисты — 2,3-бензодиазепины, гидрофталлазины и тетрагидроизокиналины — блокируют пору канала [Egebjerg A. et al., 2002; Николлс Дж. и др., 2003].

Каинатные рецепторы были открыты с использованием каината — агониста этого типа рецепторов, выделенного из морских водорослей.

Рецептор представляет собой тетрамерную структуру, которая может состоять из пяти типов субъединиц — GluR_3 , GluR_6 , GluR_7 , KA_1 и KA_2 . Они экспрессируются в нейронах и в глиальных клетках, где регулируют проницаемость натриевых, калиевых и кальциевых каналов. В пресинаптических нейронах регулируют выброс нейротрансмиттеров; в постсинаптических — участвуют в формировании синаптического ответа.

В заключение рассмотрения теоретически возможных направлений разработки противосудорожных средств в ряду антиметаболитов ВАК, следует отметить, что многообразие подтипов NMDA-ре-

цепторов связано как с существованием нескольких изоформ для каждой из трех субъединиц этого рецептора, так и с обилием участков связывания на NMDA-рецепторном комплексе, доступных для фармакогенного воздействия. Различные субъединицы NMDA-рецепторов, а, следовательно, и гетеромерные NMDA-рецепторные комплексы имеют, с одной стороны, четко очерченные паттерны нейроанатомического распределения, а с другой — характеризуются неодинаковой чувствительностью к фармакологическим средствам.

В этой связи при разработке антиконвульсантов целесообразно учитывать их избирательность в отношении определенных структур ЦНС, основанную в свою очередь на избирательности антагонистов в отношении тех или иных подтипов и изоформ NMDA-рецепторов (рассмотренные выше примеры практически полного отсутствия отрицательных эффектов, присущих канальным блокаторам NMDA-рецепторов у антагонистов, связывающихся с глициновым и полиаминовыми участками; высокая анальгетическая активность антагонистов NMDAR_{2B}-рецепторов, отражающая преимущественную локализацию этого подтипа NMDA-рецепторов в задних рогах спинного мозга).

Другим перспективным направлением разработки антиконвульсантов на основе антагонистов NMDA-рецепторов является комбинированная фармакотерапия. В частности, полиаминовые антагонисты способны усиливать связывание глициновых антагонистов, и наоборот. Данные радиолигандного связывания позволяют предсказать синергизм эффектов глициновых и полиаминовых антагонистов. Полиаминовый участок также оказывает влияние на связывание глутамата: полиамины в низких концентрациях увеличивают связывание глутамата и глицина, а в высоких — ослабляют [Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э., 1997]. Таким образом, полиамины могут рассматриваться в качестве своеобразных веществ-регуляторов активации NMDA-рецепторов, ограничивая их эффекты.

В поддержании сбалансированного состояния процессов возбуждения и торможения важную роль играют нейротрофические фак-

торы (пронейтрофины и нейротрофины), которые занимают центральное место в различных аспектах функционирования нервной системы, регулируя развитие и выживание нейронов и поддерживая нейроны глиальных клеток.

Нейротрофины — фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор из мозга (BDNF), нейротрофины NT-3 и NT-4/5 являются секреторными белками. Изменение их уровня и/или экспрессии Trk- рецепторов (семейство тирозинкиназных рецепторов TrkA, TrkB, TrkC и h75 — NTR) сказывается на состоянии судорожной готовности нейрональных структур и может приводить к гибели нейронов. Пронейротрофины (нерасщепленные предшественники нейротрофинов) также могут секретироваться и вызывать гибель нейронов при взаимодействии с нейротрофиновым рецептором p75 [Гуляева Н. В., 2013].

Таким образом, баланс секретированных зрелых нейротрофинов и пронейротрофинов играет критическую роль в судьбе нервных клеток при длительно протекающем судорожном синдроме.

Нейротрофины BDNF и NGF¹⁷ вовлекаются в нейробиологические изменения, лежащие в основе патологических реакций формирования и поддержания судорожной готовности в структурах мозга, что позволяет предполагать их участие в этом процессе в качестве мультифункциональных сигнальных молекул, активируемых при аллостатических ответах на стрессорные события. Однако, как и все плеiotропные белки, участвующие в трансдукции сигнала и опосредующие феномены нормальной и патологической нейропластичности, нейтрофины, в частности BDNF, могут оказывать разнонаправленное влияние (проконвульсивное и антиконвульсивное).

¹⁷ BDNF и NGF рассматриваются также в качестве метаботрофинов, т.е. факторов, участвующих в поддержании метаболического гомеостаза (метаболизма глюкозы, липидов, энергетического баланса) [Гуляева Н. В., 2013].

Говоря о формировании и развитии эпилептичности в структурах мозга, следует отметить, что формирующийся в результате дисбаланса нейромедиаторных тормозных и возбуждающих процессов ЦНС эпилептический очаг представляет собой не просто группу клеток, способных продуцировать судорожный разряд, а динамическую (в смысле своего состава) постоянно усложняющуюся патологическую структурно-функциональную систему, элементы которой могут находиться в различной степени соподчиненности, и роль каждого из них в суммарной деятельности может меняться.

Согласно современным теоретическим представлениям основным механизмом превращения физиологической системы в патологическую является образование гиперактивной детерминантной структуры, представляющей собой такую часть системы, которая навязывает характер своей активности другим ее частям и определяет деятельность всей системы в целом [Крыжановский Г. Н., 1980]. С развитием эпилептического процесса изменяется деятельность структур, функционально связанных с первичным очагом. Последние вовлекаясь в эпилептический процесс, вначале зависят от первичного очага, а затем функционируют самостоятельно, то есть происходит образование вторичных зависимых и независимых очагов эпилептичности.

Ликвидация детерминантного очага приводит к распаду «эпилептической системы». Патологическая система дестабилизируется и распадается с определенной закономерностью: в начале подавляются наименее активные структуры, которые в меньшей степени зависят от детерминантного очага. Последним ингибируется бывший детерминантный очаг, представляющий собой после ликвидации системы локальный генератор патологически усиленного возбуждения (ГПУВ).

Действие противосудорожных средств может быть направлено как на активность отдельных нейронов и изменение условий пере-

дачи возбуждения в определенных синаптических образованиях, так и на изменение активности структур мозга, участвующих в регуляции распространения эпилептического разряда.

Показано, что противосудорожные препараты особенно ярко проявляют свой эффект на различных моделях генерализованной эпилепсии, создаваемых у животных введением конвульсантов (стрихнин, тиосемикарбазид, коразол, биккукуллин, бемегрид, пикротоксин и др.), которые вызывают генерализованные клонические судороги с тонической фазой или без нее. Большинство противосудорожных средств оказывает также коррегирующее влияние на судороги, вызванные максимальным и минимальным электрошоком.

При системном введении судорожных агентов и применении электрошока стремительно развивается диффузное возбуждение, вызывающее первично-генерализованные судороги у лабораторных животных (ЛЖ).

На молекулярно-клеточном уровне противосудорожные средства способствуют нормализации нейромедиаторных процессов. Оказывают коррегирующее действие на такие электрофизиологические показатели, как активность собственно эпилептогенного очага, прохождение эпилептогенной активности через синапсы, локальные следовые разряды и вторичные разряды в других группах нейронов.

1.3. Этиопатогенетические механизмы формирования токсического судорожного синдрома и клинические особенности их проявления

Механизмы, определяющие конвульсантную активность химических соединений, правомочно классифицировать, исходя из их влияния на нейрональные и энергетические процессы (табл. 1).

Таблица 1. Основные механизмы действия конвульсантов

| Нарушение нейрональных процессов | |
|--|--|
| Механизм действия | Конвульсанты |
| Активация возбуждающих систем мозга | антихолинэстеразные вещества, каиновая, иботеновая кислоты, N-метил-D-аспартат и др. |
| Блокада тормозных систем мозга | коррозол, пикротоксин, бициклофосфаты, норборнан, тетанотоксин, стрихнин и др. |
| Острое нарушение энергообмена | |
| Механизм действия | Конвульсанты |
| Нарушение энергетического обмена в мозге | фторацетат, цианиды, сульфиды и др. |

1.3.1. Токсический судорожный синдром, как следствие нарушения нейрональных процессов

При воздействии нейроконвульсантов судороги возникают либо в результате гиперактивации процессов возбуждения¹⁸, либо за счет угнетения процессов торможения¹⁹. И в том и другом случае в основе судорожной активности, безотносительно механизмов ее инициации, лежит рассогласование процессов возбуждения и торможения.

¹⁸ Основными возбуждающими нейромедиаторами мозга являются ацетилхолин и возбуждающие аминокислоты (глутамат, аспартат).

¹⁹ Тормозные процессы в ЦНС осуществляются с помощью пресинаптических и постсинаптических механизмов. В обоих механизмах участвуют специфические нейромедиаторные системы мозга. В спинном и продолговатом мозге постсинаптическое торможение осуществляется с участием глицина. В высших отделах ЦНС механизмы пре- и постсинаптического торможения опосредованы высвобождением в синаптическую щель γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

На уровне нейронов это проявляется в виде феномена «растормживания нейронов»; на уровне мозговых структур — в виде формирования генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ) и гиперактивной детерминантной структуры. На системном уровне судорожная активность проявляется судорожным синдромом.

Последовательность патологических процессов, лежащих в основе формирования и развития токсического судорожного синдрома, инициируемого нейротропными конвульсантами синаптического действия, схематично представлена на рис. 5.

Условием *патологического растормживания нейронов* является значительный дефицит торможения. Он может быть первичным, когда непосредственно повреждаются тормозные механизмы (например, при действии столбнячного токсина, стрихнина и др.), либо вторичным, когда чрезмерная активность нейронов преодолевает тормозной контроль (например, при действии холинопозитивных препаратов) [Крыжановский Г. Н., 1997].

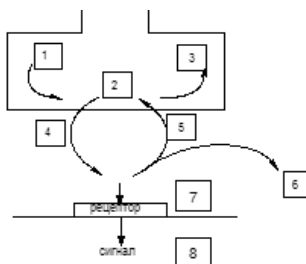
Возможность эпилептогенеза вследствие дисбаланса нейромедиаторных систем показана В. К. Поздеевым (1983). В соответствии с его концепцией, увеличение возбудимости нейронов мозга влечет за собой возрастание количества эпилептических пейсмекерных нейронов, критическая масса которых формирует эпилептический приступ.

Эпилептогенез на уровне отдельных нейронов инициируется за счет нестабильности потенциала покоя мембраны нейрона и ее склонности к избыточным деполяризационным сдвигам.

Формирование пароксизмальных деполяризационных сдвигов мембранного потенциала обуславливает характерный высокочастотный разряд эпилептического нейрона.

Дисбаланс нейромедиаторных систем при этом может приводить к образованию нескольких разрозненных очагов умеренной судорожной активности, которые первоначально функционируют независимо друг от друга. Эпиактивность, возникнув в определенной группе нейронов, прогрессирует с вовлечением в патологический

| МОЛЕКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ | |
|---|---|
| Активация процессов возбуждения | Угнетение процессов торможения |
| <p>Увеличение количества возбуждающего нейромедиатора, высвобождающегося в синаптическую щель при прохождении нервного импульса [4].</p> <p>Пролонгация действия возбуждающего нейромедиатора вследствие угнетения механизмов его разрушения или реаптейка [5-6].</p> <p>Активация постсинаптических рецепторов возбуждающих нейромедиаторов [7].</p> <p>Повышение чувствительности пост- синаптических рецепторов к возбуждающему нейромедиатору [7].</p> <p>Снижение потенциала покоя постсинаптических мембран клеток [7].</p> | <p>Уменьшение количества тормозного нейромедиатора или блокирование процесса его высвобождения в синаптическую щель при прохождении нервного импульса [1-4].</p> <p>Сокращение продолжительности действия тормозного нейромедиатора в результате активации механизмов его разрушения или реаптейка [5-6].</p> <p>Блокада постсинаптических рецепторов тормозных нейромедиаторов [7].</p> <p>Понижение чувствительности постсинаптических рецепторов к тормозному нейромедиатору [7].</p> <p>Снижение потенциала покоя постсинаптических мембран клеток [7].</p> |



| МОЛЕКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ | |
|---|-----------------------------------|
| Патологическое растормаживание нейронов | Формирование ГПУВ и гиперактивной |
| | |

| МОЛЕКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ | |
|---|-----------------------------------|
| Патологическое растормаживание нейронов | Формирование ГПУВ и гиперактивной |
| | |

Рисунок 5. Токсический судорожный синдром, как следствие нарушения нейрональных процессов.

процесс все большего числа нервных клеток. Происходит синхронизация нейрональной активности, формируется более сложный очаг возбуждения, способный усиливать активность других очагов, объединяя их в единую систему.

В соответствии с концепцией Г. Н. Крыжановского (1976), ведущим механизмом превращения физиологической системы в патологическую является образование *гиперактивной детерминантной структуры*, представляющей собой такую часть системы, которая навязывает характер своей активности другим ее частям и определяет деятельность всей системы в целом.

Эпивообуждение, генерируемое нейронами мозга, реализуется пароксизмами клонических и тонических судорог. Преобладание тонического или клонического компонента обусловлено особенностями локализации и степенью генерализации очага возбуждения: спазмы мимической мускулатуры, клонические судороги в конечностях свидетельствуют о заинтересованности прецентральной извилины коры мозга; насильственные движения и тонические сокращения — о вовлечении в патологический процесс мезоэнцефальной области.

Патологически усиленное возбуждение, возникающее в данных структурах, сопровождается двигательными, вегетативными и эмоциональными реакциями, являющимися обязательными компонентами сложных двигательных реакций подкоркового происхождения [Карлов В. А., 2003].

Наблюдаемая при отравлении синаптотропными конвульсантами дозозависимая динамика выраженности проявления интоксикации соответствует уровню возбудимости сложнейших подкорковых рефлексов, располагающихся в следующей последовательности [Гладких В. Д., 2007]:

- ориентировочные, переходящие в оборонительные;
- проводниковые, проявляющиеся в виде элементарных движений жевательного типа, тремора;

— эпилептиформные пароксизмы, проявляющиеся в виде адверсивных (с торсионными нарушениями и насильственными автоматизированными, с преобладанием тонического компонента, движениями без падения), либо в генерализованных клонико-тонических судорогах на фоне интенсивного психомоторного возбуждения.

Следует отметить, что при эпилептогенезе локализация очага первичного возбуждения определяет начальные проявления судорожного симптомокомплекса. Дальнейшее развитие судорожной активности (ее интенсивность и продолжительность) обусловлено характером вторичной генерализации возбуждения в мозге, которая определяется пространственной протяженностью судорожной готовности различных структур ЦНС [Синицкий В. Н., 1976].

Синаптотропные конвульсанты, индуцируя процессы первичного усиления ПОЛ, оказывая непосредственное влияние на функционирование системы «гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников», форсируют развитие стресса. В то же время, мембранотоксическое действие синаптических конвульсантов [Крыжановский Г. Н., 2002] приводит к угнетению активности стресс-лимитирующих систем (ГАМК-ергической трансмиссии и антиоксидантной защиты).

Усиление процессов ПОЛ при моделировании эпилептогенеза свидетельствует о ключевой роли окислительного стресса в возникновении и развитии судорожных состояний [Крыжановский Г. Н., 1997; Карлов В. А., 2003].

Гипоксия, являясь в соответствии с общими механизмами токсического действия [Голиков С. Н. и соавт., 1986], лидирующим патогенетическим механизмом острых отравлений, приводит к извращению клеточного метаболизма, структурным и дистрофическим нарушениям, ведущим к ишемии и гибели нейронов (рис. 6).

Токсическая гипоксия, в аспекте рассматриваемой проблемы, является следствием взаимодействующих патологических процессов, усиливающих друг друга по принципу положительной обратной связи. Приводит к истощению энергетических ресурсов; избыточному

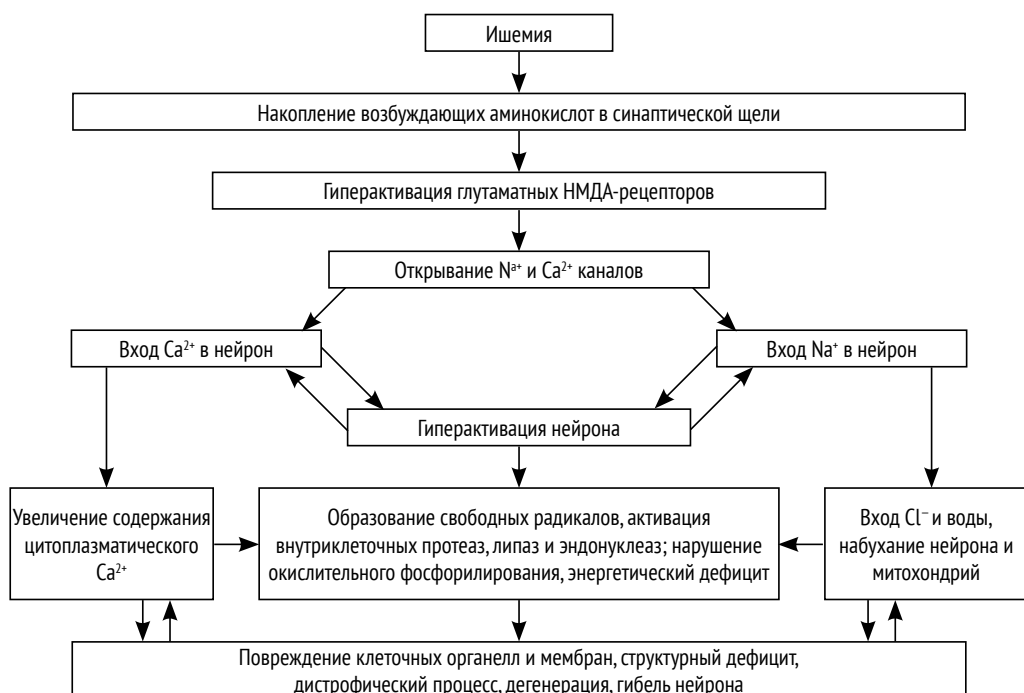


Рисунок 6. Комплекс неспецифических внутриклеточных процессов, вызывающих дегенерацию и гибель нейронов вследствие развивающейся гипоксии [Г.Н. Крыжановский, 1997]

накоплению возбуждающих аминокислот, оказывающих нейротоксическое действие; образованию активных форм кислорода.

Нарушение энергетического метаболизма сопровождается изменением трансмембранных ионных потоков и накоплением внутринейронального кальция.

Неуправляемая и некомпенсированная активация ПОЛ, истощение эндогенных антиоксидантов и нарушение регуляторных механизмов антирадикальной защиты выступают ключевым звеном в повреждении нейронов.

Исходом биохимических процессов является отек, набухание и гибель нейронов.

Тормозные процессы нервной системы более чувствительны к гипоксии, чем возбуждающие [Крыжановский Г.Н., 1997; Ашмарин И.П. и соавт., 1999]. Под влиянием гипоксии усугубляются процессы растормаживания нейронов, при этом триггерным механизмом является «закисление» нейронов (то есть снижение рН внутри нейрона).

Последующее повышение внеклеточного глутамата, активация NMDA-зависимых каналов приводят к усилению входа катионов Na^+ и Ca^{++} в нейрон. Через открытые каналы по электрохимическому градиенту в нейрон проникают ионы хлора, а следом, за счет повышения осмолярности,— и вода, что, в конечном итоге, приводит к набуханию нейрона.

Следствием гиперкальциемии (то есть повышенного внутриклеточного содержания кальция) является усиление процессов ПОЛ, активизация протеаз, киназ, эндонуклеаз и липооксигеназ, NO-синтазы и повышение концентрации оксида азота.

Резкое увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , накопление в нейронах аденозина, активирующего аденилатциклазу (с последующим накоплением цАМФ), изменение структурного состава мембраны приводит к изменению активности мембраносвязанных ферментов. Активация фосфолипаз, сопровождающаяся накоплением свободных жирных кислот и фосфолипидов влечет за собой уменьшение вязкости липидного бислоя синаптических мембран и увеличение доступности субстрата окисления для инициации ПОЛ прооксидантами. В результате описанных метаболических процессов происходит высвобождение арахидоновой кислоты из липидного бислоя мембран и возрастание уровня простаноидов в цитозоле [Крыжановский Г.Н., 1997; 2002].

Активация процессов метаболизма арахидоновой кислоты (рис. 7) при токсических поражениях нервной системы, помимо усиления продукции простагландинов, приводит к образованию активных форм кислорода и радикалов свободных жирных кислот, вследствие

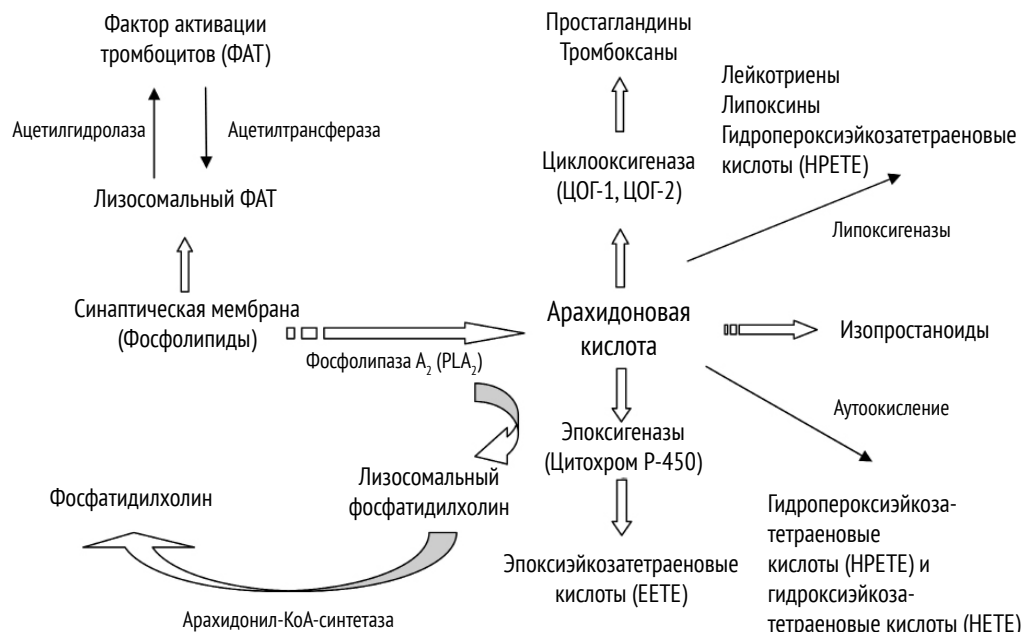


Рисунок 7. Метаболизм арахидоновой кислоты

разобращения механизма превращения арахидоновой кислоты в гидроперекиси.

Базальный уровень активности ЦОГ-2 в большинстве тканей очень низкий, однако экспрессия гена фермента резко возрастает при развитии судорожного синдрома. В ходе изучения роли ЦОГ в развитии судорожных состояний показано, что введение крысам каиновой кислоты приводит к увеличению продукции ЦОГ-2 и, соответственно, — концентрации простагландинов в пирамидальных ядрах гиппокампа, миндалинах и грушевидной коре. После введения каината отмечено разрушение клеток CA₁-CA₃ областей гиппокампа, тогда как применение селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба предотвращает гибель клеток [Feinmark S. J. et al., 2003].

Другой путь метаболизма арахидоновой кислоты связан с различными типами липоксигеназ (ЛОГ). При окислении арахидоновой кис-

лоты с их участием образуются активные метаболиты — лейкотриены, опосредующие нарушения целостности мембран и метаболизма клеток в целом. ЦОГ и ЛОГ находятся во взаимосвязи и способны влиять на синтез друг друга. При блокировании одного фермента другой начинает активно экспрессироваться и проявлять свои патогенные свойства.

Образующиеся из арахидоновой кислоты активные клеточные метаболиты, простагландины, модулируют проницаемость тех подтипов Ca^{2+} -каналов, которые не сопряжены с рецепторами и способствуют дальнейшему увеличению концентрации ионизированного кальция в цитозоле.

Ионизированный кальций, соединяясь со своим основным внутриклеточным рецептором кальмодулином, переходит в активную форму Ca^{2+} -кальмодулин и, стимулируя множество процессов, изменяет метаболический статус клетки. Дальнейшее поступление ионов кальция в клетку приводит к Ca^{2+} -кальмодулиноопосредованной стимуляции активности NOсинтазы (NOS), что, в конечном итоге, приводит к активации синтеза оксида азота (NO)²⁰ [Крыжановский Г. Н., 1997; 2002].

Нейроны эпиочага, подвергшиеся кальциевой и глутаматной эксайтотоксичности, избавляются от нее «навязыванием» аномальной электрической активности остальным участкам ткани мозга. Пароксизмальную активность нейронов в этих условиях следует расценивать как механизм избавления клетки от перевозбуждения посредством трансформации химической энергии эксайтотоксичности в механическую энергию судорожных пароксизмов.

²⁰ NO — газообразный химический мессенджер, являющийся свободным радикалом, образуется из L-аргинина в реакции катализируемой ферментом NO-синтазой (NOS), проявляющей активность в присутствии комплекса Ca^{2+} -кальмодулин.

Клинически это проявляется в виде пароксизмальных (судорожные эпилептические приступы) и непароксизмальных (аффективные поведенческие расстройства) реакций [Богданов Я. В. и соавт., 1998; 2000].

Эпиприступы являются альтернативой апоптозу, однако, вследствие дегенеративных процессов, нейроны отдельных популяций гибнут, что клинически проявляется в эпилептических моно-гемиплегиях. По мнению Н. Н. Плужникова и соавт. (2004), механизм гибели нейронов при токсическом судорожном синдроме, близок к апоптотическому, а конкретные морфологические проявления зависят от скорости развития патологического процесса.

Что касается влияния оксида азота на характер функционирования нервной системы в условиях эпилептизации нейронов, то следует отметить отсутствие единого мнения по этому вопросу.

По мнению Ю. В. Дудиной (2005), поражение тормозных NO-ергических интернейронов при эпилептическом статусе детерминировано их нейрохимической и медиаторной гетерогенностью: NO оказывает противоположные эффекты на клетки-мишени в условиях экспериментальной эпилепсии, которые связаны с его цитотоксическим (проконвульсивным) и нейропротекторным (антиконвульсантным) действием.

Образование NO является одним из внутриклеточных звеньев глутаматергической передачи: NOS генерирует NO в ответ на рецепторную стимуляцию (активация NMDA рецепторов) или на действие агентов, увеличивающих уровень внутриклеточного кальция. Оксид азота стимулирует гуанилатциклазу, вследствие чего синтезируется ц-ГМФ, вызывающий цепь внутриклеточных метаболических процессов, в зависимости от условий и функционального состояния нейрона оказывающих как положительное, так и отрицательное биологическое значение.

Показательно, что при введении метаболических доноров NO (например, нитропрусида натрия), отмечается нейротоксический

эффект; эпилептики могут индуцироваться и за счет воздействия ингибиторов NOS (L-гуанидиноглутаровой кислоты). В то же время известны ингибиторы NOS (нитро- и алкилпроизводные L-аргинина, например), проявляющие противосудорожное действие.

При клонических судорогах, вызываемых коразолом, уровень NO в коре мозга возрастал в 4–6 раз по сравнению с контролем, что позволяет говорить о значимости этого нейронального мессенджера в развитии судорог. В то же время генерация NO не является обязательным биохимическим условием развития судорожного припадка. Скорее всего, оксид азота играет роль фактора, регулирующего инициацию распространения судорожной активности.

В начальный, триггерный момент развития судорожного припадка может проявляться противосудорожное действие NO²¹.

В дальнейшем по мере развития типового патологического процесса, связанного с растормаживанием нейронов, сказывается нейротоксическое действие NO, обусловленное, в частности, генерацией высокотоксичных продуктов взаимодействия оксида азота и реактивных форм кислорода [Башкатова В. Г. и соавт., 1998].

Акцентируя внимание на соотношении специфических и неспецифических механизмов патогенеза токсического судорожного синдрома, следует дифференцировать инициацию патологического процесса, как прямое следствие воздействия токсиканта, и как результат эндогенезации патологического процесса.

Перевозбуждение нейронов (непосредственное действие первичного патогенетического фактора), возникающее вследствие воздействия нейротропных конвульсантов, является причиной и условием развития патологического процесса.

²¹ Оксид азота, стимулируя связанные с гуанилатциклазой функции внутриклеточной NADP-диафоразы, ингибирует НМДА-рецептор, через протеинкиназу активирует фосфорилирование белков насосов плазматической и внутриклеточной мембраны, способствуя уменьшению содержания кальция в клетке.

Недостаточность тормозных механизмов в условиях воздействия конвульсантов и возникающее вследствие этого растормаживание нейронов, нарушение принципа двойственности (возбуждающей и тормозной) функциональной посылки, — влечет за собой преобладание возбуждающего компонента.

При длительной гиперсинхронизации нейронов нарушается принцип перемежающейся активности функционирующих структур²², что приводит к патологическим изменениям, представляющим собой два рода явлений: альтерацию морфологических структур и нарушение функциональных связей.

Оба эти процесса ведут к повреждению физиологических систем и возникновению из первично и вторично измененных образований нервной системы новых (патологических по характеру и результатам действия) интеграций.

В соответствии с концепцией Г. Н. Крыжановского (1999) на уровне системных отношений патологической инеграцией является новая патодинамическая организация, представляющая собой патологическую систему. На уровне межнейрональных отношений такой патологической интеграцией является агрегат взаимодействующих гиперактивных нейронов, обладающих свойствами генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ).

Патологическое преобразование существующих и формирование новых связей обуславливает, как уже отмечалось, возникновение патологических интеграций в виде самоподдерживающихся типовых патологических состояний. К наиболее значимым из них, наряду с типовыми патологическими процессами нервной системы, относятся гипоксия, шок, кома.

²² Функциональный резерв нейрональных структур и перемежающаяся активность функционирующих нейрональных структур (как статичный и динамичный принципы надежности нервной системы) лежат в основе адаптивных процессов. Наличие неповрежденных нервных элементов создает условия для обеспечения компенсаторных функций [Крыжановский Г. Н., 2002].

Не касаясь особенностей интимных механизмов их формирования, отметим лишь, что *экзотоксический шок* сопровождается нарушением центральной гемодинамики, изменением реологических свойств крови и нарушением ее микроциркуляции. Важнейшей особенностью экзотоксического шока в рассматриваемом случае является раннее включение в патогенетический механизм метаболических звеньев, которые при других видах шока обычно являются следствием длительного ряда патологических реакций.

Клинические проявления токсического судорожного синдрома обусловлены особенностями патогенеза и, следовательно, наряду с общими характерологическими чертами, имеют свои особенности.

Так, например, токсическое действие антихолинэстеразных конвульсантов²³ обусловлено их структурным сходством с естественным субстратом холинэстеразы — ацетилхолином. В физиологических условиях ацетилхолинэстераза катализирует гидролитический распад избытка ацетилхолина на уксусную кислоту и холин, препятствуя его накоплению в холинергических синапсах, обеспечивая тем самым баланс процессов торможения и возбуждения нейронов.

Токсиканты рассматриваемой группы ингибируют активность ацетилхолинэстеразы с последующим нарушением процесса гидролиза ацетилхолина и, как следствие, — перевозбуждением холинергических структур.

Схематично патогенез острых отравлений антихолинэстеразными веществами можно представить следующим образом:

²³ Антихолинэстеразные вещества нашли широкое применение в медицине (лекарственные препараты), сельском хозяйстве (инсектициды), промышленности и быту. Наиболее токсичные представители группы приняты на вооружение армий целого ряда государств (фосфорорганические отравляющие вещества — ФОВ), а также рассматриваются в качестве потенциальных средств химического терроризма (высокотоксичные фторфосфонаты, аналоги циклозарина, карбаматы и пр.).

— пусковой биохимический механизм → торможение активности ацетилхолинэстеразы;

— избирательный физиологический эффект → гиперхолинергический сдвиг;

— неспецифический защитный механизм → токсический стресс;

— лидирующий патогенетический механизм → гипоксия;

— неспецифический патогенетический механизм → формирование постгипоксических дисбалансов гомеостаза и нарушение клеточного метаболизма.

Совокупность холинергических и нехолинергических механизмов токсического действия соединений рассматриваемой группы вызывает в органах и тканях сложный каскад патологических изменений, который, в зависимости от структурных особенностей токсиканта, времени его воздействия, количества и пути поступления в организм, обуславливает клиническую картину интоксикации.

Клинические симптомы острых отравлений являются отражением двух основных фаз развития токсического процесса: токсикогенной (реализация антихолинэстеразного действия) и соматогенной (развитие осложнений, среди которых наиболее часто встречаются острая дистрофия миокарда, токсическая дистрофия печени, нейродистрофические расстройства и др.).

В динамике клинических проявлений при острых отравлениях антихолинэстеразными ядами выделяют различные синдромокомплексы.

Не останавливаясь на особенностях проявлений острых отравлений фосфорорганическими веществами, в аспекте рассматриваемой проблемы остановимся лишь на остром холинергическом синдроме (до 24 часов после отравления), обусловленном перевозбуждением холинергических структур и сопровождающимся формированием токсического судорожного синдрома.

Судорожный синдром, как правило развивается при отравлениях тяжелой степени при поражении на уровне 1/2–1/3 смертельной дозы (концентрации) или является прогрессирующей формой течения от-

равления средней степени тяжести при отсутствии адекватного лечения и сопровождается симптомами перевозбуждения центральных и периферических М- и Н-холинореактивных систем²⁴.

Диагноз ставят на основании выраженного миоза и отсутствия зрачкового рефлекса на свет; миофибрилляций, судорог, влажных хрипов в легких, затрудненного дыхания, дыхательной аритмии; нарушения ритма сердца, артериальной гипертензии, сменяемой коллапсом; слюнотечения, выделения слизи из носа, цианоза.

Причиной смерти является аноксия, возникающая в результате бронхоспазма, обтурации дыхательных путей, слабости дыхательной мускулатуры и угнетения дыхательного центра.

Что касается проявлений непосредственно судорожного синдрома, то он характеризуется, в зависимости от степени тяжести и пути поступления токсиканта, развитием как пароксизмов миоклонических судорог (внезапные быстрые единичные или повторные толчкообразные сокращения одной мышцы или отдельных мышечных групп, которые сопровождаются внезапными и молниеносными движениями различной амплитуды; движения повторяются неритмично; имеют корковое, подкорковое, ствольное, спинальное или мозжечковое происхождение), так и генерализованных клонико-тонических пароксизмов с развернутой клинической картиной эпилептического статуса.

²⁴ Так в результате террористического акта с применением боевого отравляющего вещества — зарина в г. Мацумото (Япония, 1994 г.) в очаге поражения зафиксировано семь скоропостижных (до 2-час) случаев летального исхода на фоне предшествующих сильных судорог. В дальнейшем зафиксировано еще около 200 случаев поражений различной степени тяжести. У всех пострадавших тяжелой степени отравления (6 человек), наряду с проявлениями вегето-соматической и психо-неврологической симптоматики, отмечались генерализованные судороги. Практически такая же структура распределения клинических проявлений интоксикации заринном отмечалась у пострадавших в результате повторного теракта в Токийском метро (1995 г.): 5000 пораженных, 11 человек с тяжелой судорожной формой отравления погибло [Шульга В. Я. и соавт., 2005].

Эпилептический статус (*status epilepticus*) — это состояние, при котором наблюдаются постоянные или возобновляющиеся судороги, обусловленные эпилептогенезом.

Тонико-клоническая форма эпилептического статуса определяется как «стойкое эпилептическое состояние» с повторяющимися или непрерывными приступами клонико-тонических судорог, которые продолжаются более 30 мин и между которыми у больного не восстанавливается ясность сознания, сохраняются признаки комы. Частота судорожных приступов составляет от 3 до 20 в час.

При возникновении статуса в типичном случае атаки принимают форму дискретных тонико-клонических приступов. Затем моторная активность становится непрерывной и приступы становятся продолжительными.

Нейрональная функция прогрессирующе нарушается, судорожные подергивания приобретают размытый характер, и в случае пролонгации статуса моторная активность принимает форму иррегулярного миоклонуса.

Это стадия стертого эпилептического статуса, во время которого сознание пациента глубоко нарушено и больной часто нуждается в респираторной поддержке. Данная стадия развивается у ряда больных в течение нескольких часов от начала статуса и говорит о тяжелом мозговом поражении.

ЭЭГ также указывает на прогрессирующие изменения, отражая меняющуюся двигательную симптоматику. Изначально на ЭЭГ фиксируется дискретная приступная активность, которая затем приобретает постоянный или практически постоянный характер, а впоследствии прерывается периодами «ЭЭГ-затишья».

Принято считать, что минимальная длительность эпилептического статуса составляет около 30 минут. Помимо локальных или генерализованных судорожных приступов для длительного эпилептического статуса характерны тяжелые сомато-вегетативные расстройства. Обычно уже в первые 20–30 минут эпистатуса у пациентов отмечают-

ся повышение системного артериального давления и, обусловленные расстройством дыхания, гиперкалиемия и лактатацидоз, которые постепенно прогрессируют по мере удлинения статусного течения припадка.

Тонико-клонические судороги возникают внезапно, без предвестников; чередуются тоническая и клоническая фазы; в начале приступа больной внезапно падает «как подкошенный». Затем наступит тоническая фаза, которая длится 15–30 с; возникает выраженное тоническое напряжение мышц грудной клетки и живота, что завершается резчайшим выдохом и апноэ, которое может длиться всю тоническую фазу припадка. Одновременно тонически напрягаются мышцы-сгибатели, что выражается в сгибании конечностей.

Короткая сгибательная фаза сменяется тоническим напряжением мышц-разгибателей, туловище принимает положение опистотонуса, на ногах отмечается разгибание больших пальцев по типу симптома Бабинского, тоническое напряжение жевательных мышц приводит к прикусу языка.

Затем возникает клоническая фаза длительностью 1–2 мин. Она характеризуется короткими «вибрирующими» сокращениями мышц-сгибателей и туловища, которые чередуются с их очень кратковременным расслаблением.

В тонической фазе наблюдается резкое побледнение кожи и слизистых оболочек, в клонической — их гиперемия и цианоз. Отмечаются гемодинамические расстройства: повышение артериального давления, тахикардия, иногда — петехиальные кровоизлияния, а также вегетативные расстройства.

Клиническое состояние пораженного определяется выраженными изменениями, вызванными предшествующим припадком, в сознании, системах дыхания и гемодинамики пораженного.

Сознание ко времени возникновения следующего припадка полностью не восстанавливается, и больной остается в состоянии оглушения, сопора или комы. При продолжительном эпилептическом

статусе коматозное состояние углубляется, судороги принимают тонический характер, гипертония мышц сменяется атонией, а гиперрефлексия — арефлексией. Нарастают гемодинамические и дыхательные нарушения. Судороги могут полностью прекратиться, и наступает стадия эпилептической прострации: глазные щели и рот полуоткрыты, взор безучастный, зрачки широкие. В таком состоянии может наступить смерть [Карлов В. А., 2003].

Физиологические изменения при эпилептическом статусе могут быть схематизированы (хотя и упрощены) путем деления на две фазы; переход от фазы 1 к фазе 2 возникает через 30–60 минут продолжающихся судорог [Шорвон С., 2013]:

А) Фаза 1 (фаза компенсации).

Инициальным последствием пролонгированных судорог является массивное высвобождение плазменных катехоламинов, что проявляется в виде учащения сердечных сокращений, подъема артериального давления и уровня глюкозы.

Развивающийся ацидоз является результатом продукции молочной кислоты, хотя также подъем уровня давления углекислого газа в крови сам по себе может проявляться в виде угрожающего жизни наркоза. Ацидоз увеличивает риск кардиальных аритмий и гипотензии, и в сочетании с сердечно-сосудистым дефицитом может иметь последствия в виде тяжелого отека легких.

Вегетативная активность выражается потоотделением, бронхиальной секрецией, слюнотечением, гиперсекрецией и рвотой. Тем не менее, гомеостатические физиологические механизмы (ауторегуляция) головного мозга на начальной стадии достаточны для компенсации данных изменений. Имеет место массивное усиление церебрального кровотока, при этом поддерживается доставка глюкозы к активной церебральной ткани.

На этой стадии сохраняется нейрональная интеграция, гематоэнцефалический барьер остается неповрежденным, риск церебрального повреждения остается невысоким.

Б) Фаза 2 (фаза декомпенсации).

Эпилептический статус может перейти во вторую фазу, в ходе которой происходит постепенное угнетение церебральных защитных механизмов.

Основными системными характеристиками данной фазы являются падение системного давления и нарастающая гипоксия. Гипотензия обуславливается связанными с приступом вегетативными и кардиореспираторными изменениями, при этом на поздних стадиях она приобретает тяжелый и некупируемый характер.

Во время критической стадии церебральная ауторегуляция нарушается и контроль церебрального кровотока становится зависимым от системного артериального давления. Это является потенциально опасным, так как падение артериального давления приводит к нарушению церебральной перфузии.

Высокие метаболические потребности эпилептической церебральной ткани не могут быть удовлетворены, что сказывается в виде ишемического, эксайтотоксического или метаболического повреждения.

Легочная гипертензия и легочный отек также имеют место, при этом давление в легочных артериях может превышать осмотическое давление крови, вызывая отек и разрывы легочных капилляров. Сердечный выброс снижается в результате нарушения сократимости левого желудочка и объема поражения, что может приводить к сердечной недостаточности.

Выраженная гиперпирексия является частым явлением. Имеет место множество метаболических и эндокринных нарушений, среди которых наиболее важными и частыми являются ацидоз (включая лактацидоз), гипогликемия, гипо/гиперкалиемия и гипонатриемия.

Другие потенциально смертельные осложнения включают острый тубулярный некроз, почечную недостаточность, печеночную недостаточность и ДВС-синдром. Рабдомиолиз, возникающий в результате персистирующей конвульсивной активности, в случае тяжести протекания может провоцировать развитие почечной недостаточности.

Основной причиной необходимости купирования тонико-клонического эпилептического статуса является риск возникновения перманентного церебрального поражения, что было продемонстрировано в ходе исследований животных и людей.

Статус-индуцированное церебральное поражение имеет ряд механизмов. Гипоксия, ишемия или метаболические нарушения, конечно, могут являться причиной, но основную роль играет эксайтотоксическое поражение мозга.

Данное поражение обуславливается продолжающейся электрографической активностью как таковой, а также повторяющейся деполяризацией нейронов, которая возникает во время продолжающихся приступов. Электрографическая активность проявляется в виде прогрессирующего нарастания потока кальция в вовлеченные нейроны и кальциевый поток запускает триггеры, приводящие к гибели клеток и апоптозу. Результатом является потеря нейронов, в особенности в гиппокампе, а также и в других зонах церебральной коры.

Процесс эксайтотоксической клеточной гибели запускается в результате нарушений энергетического обмена во время второй стадии физиологических изменений, а подверженность церебральному повреждению обычно возникает через 1–2 часа продолжающейся приступной активности.

Конвульсанты, опосредующие свою активность за счет ингибирования тормозных ГАМК-ергических процессов также способны к инициации токсического судорожного синдрома посредством различных механизмов действия. При этом проявления токсического процесса имеют свои особенности.

Так ингибирование тетаноспазмином — основным действующим фактором экзотоксинов столбнячной палочки (*Clostridium tetani*) экзоцитоза медиаторов торможения является причиной нарушения нервной регуляции, приводящей к дисбалансу тормозных и возбуждающих процессов с последующим перевозбуждением нервно-мышечных

шечной передачи, клинически проявляющемся в виде спазмов и генерализованных судорог.

Вслед за общими проявлениями недомогания (головная и мышечная боль, лихорадка, повышенная потливость, слабость, сонливость), развиваются возбуждение, чувство страха, тризм жевательной мускулатуры, приступы клонико-тонических судорог. Они могут провоцироваться внешним звуковым и тактильным раздражением. Сознание, как правило, сохранено, поэтому субъективно интоксикация переносится крайне тяжело.

Стойкое сокращение дыхательных мышц, диафрагмы и мышц гортани может привести к смерти от асфиксии (процент летальности высокий: от 40 до 80 %). При благополучных исходах выздоровление наступает медленно. Возможны осложнения: разрывы мышц и сухожилий, переломы костей и вывихи, деформации позвоночника, пневмонии [Цыбуляк Г. Н., 1971].

Неконкурентный антагонизм по отношению к ГАМК проявляют эффекторы, блокирующие завершающие внешние топологические элементы ГАМК-зависимой мембраны (хлор-ионофоры)²⁵: пикротоксин; хлорорганические пестициды (линдан, токсафен, алдрин и др.), пиретроиды (циперметрин, дельгаметрин, фенвалерат и др.); треморогенные микотоксины; фармакологические препараты (бемегрид и др.); пентилентетразол; дисульфотетрозаадамантан; 2,6,7-триоксабицикло [2.2.2.] октаны (бициклофосфаты, бициклофосфотионаты, бициклоортобензоаты, бициклоортокарбоксилаты); соединения норборнановой структуры и пр. Являясь блокаторами хлор-ионных каналов ГАМК_A-рецепторно-канального комплекса, рассматриваемые соединения обратимо (либо необратимо) нарушают процессы торможения в ЦНС.

²⁵ Подобные соединения активно используются при исследовании нейрофизиологических и нейрохимических эффектов ГАМК-ергической нейротрансмиссии; в практическом отношении рассматриваются в качестве модельных конвульсантов для разработки эффективных направлений противосудорожной терапии и изыскания новых инсектицидов.

Дисбаланс нейромедиаторных систем ЦНС, инициируемый введением блокаторов ГАМК-зависимых ХИК в дозах, больших $0,25-0,3 DL_{50}$, приводит к эпилептизации нейронов и развитию состояния повышенной судорожной готовности. В зависимости от интенсивности воздействия дифференцированы следующие клинические формы течения интоксикации: психотическая, судорожная и апоплексическая (молниеносная) [Гладких В. Д. и соавт., 2007].

Психотическая форма самостоятельно проявляется при отравлении субконвульсивными дозами; на уровне конвульсивных доз определяет симптоматику начального (предсудорожного) периода и остаточных явлений восстановительного периода.

Судорожная форма характеризуется развитием эпилептиформного симптомокомплекса по типу малого эпилептического припадка, сопровождающегося экстрапирамидной недостаточностью, эмоционально-вегетативными и когнитивными расстройствами, либо по типу большого эпилептического припадка с нарушением кардио-респираторных функций и развитием эпистатуса.

Апоплексическая форма характеризуется чрезвычайно быстрым развитием симптомов интоксикации и гибелью в течение нескольких минут после отравления.

Судорожная форма острой интоксикации блокаторами ГАМК-зависимых ХИК может протекать по перманентно-интермиттирующему и рецидивирующему типу. В первом случае, повторяющиеся судорожные пароксизмы следуют в определенном ритме, перемежаясь межсудорожными периодами постпароксизмального истощения. Во-втором случае, после выхода из коматозного состояния и прекращения судорог возникают рецидивы судорожных пароксизмов. Рецидивирующий тип в большей степени характерен при необратимом ингибировании ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов (ХИК).

Судорожный синдром, являясь основным патогенетическим проявлением токсического процесса, инициирует развитие синдромов нарушения дыхания (циклический синдром апноэ-гипервентиляции),

гомеостаза (метаболический ацидоз, гипертермия), гемостаза (ДВС-синдром), сердечно-сосудистого синдрома (аритмия, артериальная гипер-, гипотензия) и синдрома нарушения сознания (возбуждение, кома).

Анализ картины острых отравлений блокаторами ГАМК-зависимых ХИК в экспериментах на разных видах лабораторных животных позволил выделить основные периоды в течение интоксикации:

- начальный (предсудорожный) период;
- период развития генерализованных клонико-тонических судорог с выраженным расстройством жизненно важных функций организма;
- период исходов и остаточных явлений.

Начальный период характеризуется кратковременной акинезией, нарастающим тремором покоя, развитием атаксии, жевательных и мимических гиперкинезов. В дальнейшем появляются генерализованные (без фокального начала) миоклонические подергивания; отмечается уменьшение постурального тонуса, ведущее к прерывистому толчкообразному оседанию туловища на фоне фиксационного (адаптационного) мышечного напряжения. Торсионная дистония и сопутствующий им ретроколлиз (тремор и отклонение головы животного назад с тоническим напряжением шейных мышц); стереотипные движения в виде фыркканья, гагинга (открытие рта с одновременным сгибанием шеи в дорзо-вентральном направлении) или ходьба по кругу (манежный бег) могут предшествовать появлению двигательных расстройств. Нарушение двигательных функций сопровождается вегетативными расстройствами: учащенным дыханием, тахикардией, саливацией, рвотой и пр.

Начальный период заканчивается латеропульсией (внезапным падением животного на бок); падению может предшествовать интенсивное и многократное «подбрасывание» животного вверх от пола. Последний тип манифестации судорожного пароксизма следует рассматривать как реализацию первичной кратковременной тонической фазы, обусловленной постуральными нарушениями.

В дальнейшем животное находится в боковом положении. Первоначально преобладают выраженные клонические судорожные сокращения мышц с одновременным вовлечением агонистов и антагонистов симметричных сегментов головы, шеи, конечностей. В кратковременных паузах между судорожными пароксизмами отмечается мышечная гипотония.

Клонические судороги сменяются тоническим мышечным напряжением. Тонические судороги, начинаясь с аксиальной мускулатуры, распространяются на конечности; обычно они преобладают в экстензорах, хотя первоначально наблюдается преимущественно флексорный спазм. Характерным компонентом фазы тонического мышечного напряжения являются мидриаз, дивергенция глазных яблок. Прекращение пароксизмов тонических сокращений сопровождается апноэтическим кризом.

Очередные клонико-тонические пароксизмы возобновляются через определенный период постпароксизмального истощения (рефрактерный период). Интенсивность и продолжительность их составляющих вариативны: чем меньше по времени период клонической составляющей, тем короче фаза судорожного пароксизма; чем больше по времени период тонической составляющей, тем продолжительнее рефрактерный период между очередными пароксизмами клонико-тонических сокращений.

В фазе выраженных клонико-тонических судорог имеет место тризм, нередко сопровождающийся прикусом языка и выделением изо рта пенистого кровянистого содержимого; отмечается прерывистая вокализация (клонические хрипы и крики животного, обусловленные прохождением воздуха через спазмированную голосовую щель); наблюдается опистотонус.

Пароксизмы клонико-тонических судорог заканчиваются мышечной гипотонией, сопровождающейся произвольным мочеиспусканием и дефекацией. Поверхностное учащенное дыхание, характерное для фазы клонических судорог, в фазе тонического мышечного

напряжения сменяется апноэ. Межсудорожный период характеризуется дыхательной аритмией.

С течением времени по мере развития интоксикации интенсивность и продолжительность клонико-тонических пароксизмов уменьшается, длительность периодов постпароксизмального истощения увеличивается.

Развитие очередного судорожного пароксизма может быть спровоцировано внешними раздражителями (звуковыми и пр.). Сохраняются единичные судорожные подергивания мышц конечностей. В этот период животное находится в глубоком коматозном состоянии: болевая чувствительность и поверхностные рефлексy угнетены.

Гибель наступает, как правило, на волне судорожного пароксизма — тонической фазы его составляющей.

У выживших животных наблюдается исчезновение мидриаза, восстановление поверхностных рефлексов. Животное приходит в сознание через промежуточные фазы нарушения последнего, что нередко сочетается с автоматизированными движениями в конечностях.

В течение восстановительного периода сохраняются гиподинамия, умеренно выраженные атаксические нарушения; возможны парезы. Индивидуальные и зоосоциальные формы поведения изменены, условно-рефлекторная деятельность угнетена.

Выделяют три формы выхода из состояния острого отравления блокаторами ГАМК-зависимых ХИК: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную.

При компенсированной форме судороги прекращаются, респираторные и циркуляторные нарушения подвергаются обратному развитию, сознание восстанавливается.

Субкомпенсированная форма характеризуется тем, что после прекращения судорог и выхода из коматозного состояния судорожные пароксизмы возобновляются, отягощая общее состояние.

При декомпенсированной форме на фоне прекращения судорог (и в ряде случаев на фоне выхода из коматозного состояния) нару-

шения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы прогрессируют, приводя к летальному исходу [Гладких В. Д. и соавт., 2007].

М. Дж. Элленхорн (2003), анализируя клиническую картину острых пероральных отравлений эндосульфаном тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести, выделяет симптоматику, развивающуюся в течение первых 30 минут (рвота, гипотензия, тонико-клонические судороги, метаболический ацидоз), раннюю гибель пострадавших (в течение 2 часов) и отсроченные летальные исходы (4 часа — 60 часов) на фоне развивающихся острой почечной недостаточности, ДВС, острого респираторного дистресс-синдрома, массивной легочной эмболии.

В клиническом течении химической травмы у пациентов, выживших после отравления эндосульфана, выделяют три стадии:

- стадия судорог и гемодинамической неустойчивости, сопровождающаяся мидриазом, альвеолярной гиповентиляцией и отеком легких (продолжающаяся около 16 часов);
- стадия рецидивирующих судорог и аспирационной пневмонии, требующая проведения ИВЛ;
- стадия восстановления [М. Дж. Элленхорн, 2003].

1.3.2. Токсический судорожный синдром как следствие нарушения энергетических процессов

Как уже отмечалось выше, причиной развития токсического судорожного синдрома помимо синаптических процессов может являться и острое нарушение энергетического обмена (отравления цианидами, производными фторуксусной кислоты и т.д.).

Механизмы, лежащие в основе конвульсантной активности подобных соединений, до конца не выяснены. Возможно, судороги являются следствием патологической импульсации в ЦНС, развиваю-

щейся в результате перевозбуждения рецепторов *glomus caroticum* и аортального тела под влиянием вызванного токсикантами быстрого снижения содержания макроэргов в этих регуляторных структурах. Возможно, конвульсии являются результатом повреждения энергетических процессов непосредственно в нервных клетках и, как следствие, нарушения механизмов регуляции ионной проницаемости возбудимых мембран [Куценко С. А., 2004].

В этой связи следует остановиться на так называемых митохондриальных дисфункциях, провоцирующих развитие эпилепсии.

Митохондриальная дисфункция, безотносительно особенностей этиопатогенеза, также способна вызывать развитие эпилептоформных судорожных пароксизмов. Это обусловлено тем, что формирование энергетической недостаточности клетки, в свою очередь, негативно сказывается на функционировании тканей с высокими энергетическими потребностями, к которым относятся структуры ЦНС.

Как известно митохондрии являются динамическими субклеточными органеллами со множеством функций, включая синтез АТФ посредством окислительного фосфорилирования, поддержку внутриклеточного кальциевого гомеостаза, генерацию реактивных форм кислорода, регуляцию клеточного апоптоза, а также специфические для определенных клеток функции, такие как синтез нейротрансмиттеров.

Митохондриальные нарушения обладают определенной клинической гетерогенностью и могут варьироваться в зависимости от возраста манифестации, течения и прогрессирования болезни. В ряде случаев возраст манифестации клинических проявлений отражает уровень мутации и тяжесть биохимического дефекта, хотя и другие факторы, включая ядерные генетические и/или негативные факторы внешней среды (интоксикации, например) также вносят свой вклад в инициацию проявлений патологии.

Следует отметить, что митохондриальные нарушения генетически гетерогенны: отмечено 37 мутаций в генах кода митохондрий и более

чем в 80 ядерных генах, влекущих за собой развитие тех или иных форм митохондриальной эпилепсии с развитием митохондриальной энцефаломиопатии, лактатацидоза, инсультоподобных эпизодов (MELAS) и синдрома миоклонической эпилепсии с повреждением красных волокон (MERRF) [Тейн И., 2013].

Механизмы эпилептогенеза могут быть связаны со снижением интрацеллюлярной генерации АТФ; нарушением митохондриальной секвестрации кальция; увеличением выброса глутамата в синаптические щели; увеличением свободных радикалов вследствие дефекта комплексов I и III дыхательной цепи; митохондриальными, биоэнергетическими и микроваскулярными поражениями, наблюдаемыми при синдроме MELAS.

Особая роль принадлежит энергетической недостаточности нейронов, входящих в структуры ингибиторных нейрональных путей, хотя это и не объясняет наблюдаемую высокую фенотипическую вариабельность при различных митохондриальных синдромах. Нарушения, приводящие к повреждению комплекса I, проявляют более высокую ассоциацию с эпилепсией, вследствие того, что при его дисфункции усиливается выброс свободных радикалов, приводящий к вторичной нейрональной токсичности.

Митохондриальная недостаточность, вне зависимости от вовлеченных комплексов, приводит к снижению внутриклеточного уровня АТФ, что в свою очередь повышает нейрональную возбудимость из-за нарушения активности натриево-калиевой АТФазы и снижения мембранного потенциала и нарушения кальциевой секвестрации.

Другим потенциальным механизмом митохондриального эпилептогенеза является усиление кальцийнезависимого глутаматного выброса из деполяризованных синапсом вследствие частичного ингибирования активности комплекса I и развивающейся энергетической деплеции, усиливающей глутаматный выброс при интерференции с митохондриальным глутаматно-аспартатным транспортом.

Усиленный глутаматный выброс в синаптическую щель приводит к эксайтотоксическим поражениям и эпилепсии, что наблюдается при неонатальных эпилептических энцефалопатиях, ассоциированных с мутациями в митохондриальном носителе глутамата DLC25A22.

В свою очередь судорожные пароксизмы увеличивают энергетические потребности нейронов, которые и так страдают от недостаточной продукции АТФ. Это приводит к нейрональному повреждению вследствие эксайтотоксичности или аномального накопления кальция при повторной стимуляции, формируя порочный круг.

Митохондриальная эпилепсия характеризуется генерализованными, фокальными, мультифокальными или миоклоническими приступами, являясь при этом критически важным состоянием, в отношении которого требуется достижение контроля, принимая во внимание последующую эксацербацию биоэнергетической недостаточности, вызываемой повышенными энергетическими потребностями нейронов при разрядах, что может приводить к усилению нейронального метаболического поражения.

Лечение часто включает комбинацию нескольких стандартных антиконвульсантов вместе с витаминами, кофакторами, антиоксидантами и донаторами электронов, что служит цели улучшения митохондриальной функции, хотя само улучшение носит, как правило, лишь частичный характер [Тейн И., 2013].

Немаловажную роль в формировании конвульсантной активности, как уже отмечалось выше, играют неспецифические патогенетические процессы, обусловленные токсической гипоксией и получившие название *постгипоксических дисбалансов гомеостаза (гипоксических аутокоидозов)*²⁶, представляющих цепь нарастающих метаболических нарушений, растянутых во времени.

²⁶ Гипоксические дисбалансы (гипоксические аутокоидозы), названные так Ю.В. Наточиным (2000 г.) потому, что в состав их каскадных реакций вовлекается большое число аутокоидов — веществ, в норме выделяемых самим организмом для регулирования постоянства гомеостаза, но при воздействии патологических фак-

С. А. Румянцева с соавт. (2011 г.) условно выделяет следующие виды и последовательность развития гипоксических дисбалансов:

метаболический → оксидативный → медиаторный →
цитокиновый → некробиотический.

Метаболический аутокоидоз разрушает главные этапы промежуточного обмена веществ и энергии, прежде всего аэробный и анаэробный гликолизы. Он проявляется дефицитом энергии, ацидозом, лактат-ацидозом, разобщением процессов окисления и фосфорилирования, развитием эндогенной интоксикации, запуском цепных реакций образования свободных радикалов²⁷.

Оксидативный аутокоидоз заключается в разрушении внутриклеточных мембран клеточных органелл и наружных мембран клетки недоокисленными токсичными и высокореакционными свободными радикалами. Патобиохимия оксидативного дисбаланса связана с активацией всех этапов свободно-радикальных процессов²⁸.

Лиганд-рецепторный или *медиаторный аутокоидоз* обусловлен нарушением стабильности сигнальных и транспортных систем наружных и внутренних мембран. Одновременно изменяется структура рецепторов, воспринимающих соответствующие сигнальные

торов становящихся факторами повреждения. Главным из факторов, приводящих при критических состояниях к синтезу аутокоидов, является энергодефицит.

²⁷ Для оценки уровня метаболического аутокоидоза, который в клинике реализуется нарушением кислотно-основного состояния (КОС) крови, показано исследование КОС по таким параметрам, как уровень насыщения крови кислородом, парциальное напряжение кислорода, углекислого газа, уровень рН крови, уровень лактата, сахара в крови и моче и т.д.

²⁸ Для оценки выраженности оксидативного аутокоидоза показано исследование соответствующих маркеров оксидантного стресса (определение уровня базальной хемилюминесценции лейкоцитов и стимулированного показателя интенсивности хемилюминесценции лейкоцитами активных форм кислорода; исследование антиперекисной активности плазмы и пр.).

и транспортные молекулы. Лиганд-рецепторный аутокоидоз проявляется многокомпонентной эксайтотоксичностью с развитием функционального дефицита трофотропной регуляции клеточных биомембран.

Цитокиновый или *адгезивно-воспалительный аутокоидоз* повреждает гистогематические барьеры и клеточные контакты, а также обуславливает возникновение и прогрессирование локальных и системных постгипоксических тканевых воспалительных реакций. Адгезивно-воспалительный аутокоидоз запускается метаболическим аутокоидозом и формирует ответные реакции адаптивно-гомеостатических систем на первичную гипоксическую агрессию. Возникает системная цитокиновая реакция, патобиохимической сутью которой является массивный цитокиновый выброс, приводящий к развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Некробиотический или *апоптотный аутокоидоз*, являясь последней стадией постгипоксического каскада, необратимо разрушает пораженный ишемией клеточный кластер. Проявляется необратимо прогрессирующим апоптозом, гипоксическим некробиозом и гибелью клетки.

Важной, в связи с рассматриваемой проблемой, группой веществ, вызывающих судороги за счет нарушения энергетических процессов мозга, являются производные фторкарбоновых кислот²⁹ [Куценко С. А., 2004].

²⁹ Решающим фактором, определяющим уровень токсичности соединений рассматриваемого ряда, является их способность метаболизировать в организме с образованием фторуксусной кислоты. В ряду производных фторкарбоновых кислот токсичны лишь соединения с нечетным числом («n») метиленовых групп в углеродной цепи. Чередование токсичности в пределах гомологического ряда объяснимо с позиций теории β-окисления жирных кислот в организме, согласно которой последние ступенчато расщепляются, последовательно отделяя от исходной молекулы радикалы ацетата. В результате «β-окисления» соединения с нечетным «n» трансформируются в токсичную фторуксусную кислоту, остальные — в «нетоксичную» 3-фторпропионовую.

Механизм токсического действия производных фторкарбоновых кислот достаточно хорошо изучен; в основе токсического действия фторацетатов лежит способность токсикантов в форме FAцКоА проникать в митохондрии и извращать метаболические превращения в цикле Кребса. Метаболиты фторкарбоновых кислот в цикле Кребса, ингибируя транслоказу (фермент внутренней мембраны митохондрий), нарушают перенос цитрата через митохондриальную мембрану, нарушая тем самым синтез АцКоА; связывая глутатион, являющийся ко-фактором транслоказы, снижают активность антиоксидантной защиты.

Кроме того, в результате конкурентного обратимого ингибирования фермента аконитатгидратазы (на этапе превращения цитрата в цис-аконитат), блокируют дальнейшие биохимические реакции в цикле трикарбоновых кислот — цикле Кребса (рис. 8).

Развитию клинической картины интоксикации всегда предшествует определенный скрытый период. Для фторуксусной кислоты и ее производных продолжительность скрытого периода варьирует от нескольких минут до нескольких часов, время гибели — от нескольких часов до нескольких суток. Такое отсроченное начало отравления обусловлено прохождением во времени этапов метаболизма ксенобиотиков в цикле Кребса и постепенным истощением субстратов биологического окисления.

Описанные в литературе случаи отравления людей производными фторкарбоновыми кислотами сопровождаются рвотой, нарушением дыхания и пульса, расстройством сознания и развитием пароксизмов клонико-тонических судорог.

Критерием острого отравления является комплекс физиологических и биохимических показателей: снижение температуры; уменьшение потребления кислорода; повышение в крови уровня цитрата, глюкозы, свободных жирных кислот, уменьшение содержания в ней лактата, пирувата и триглицеридов; снижение кальциевой емкости митохондрий. Смерть наступает от остановки дыхания и нарушения сердечной деятельности, сопровождающейся фибрилляцией

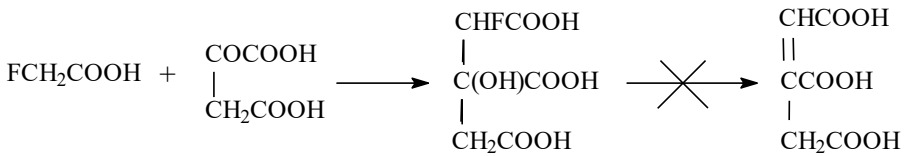
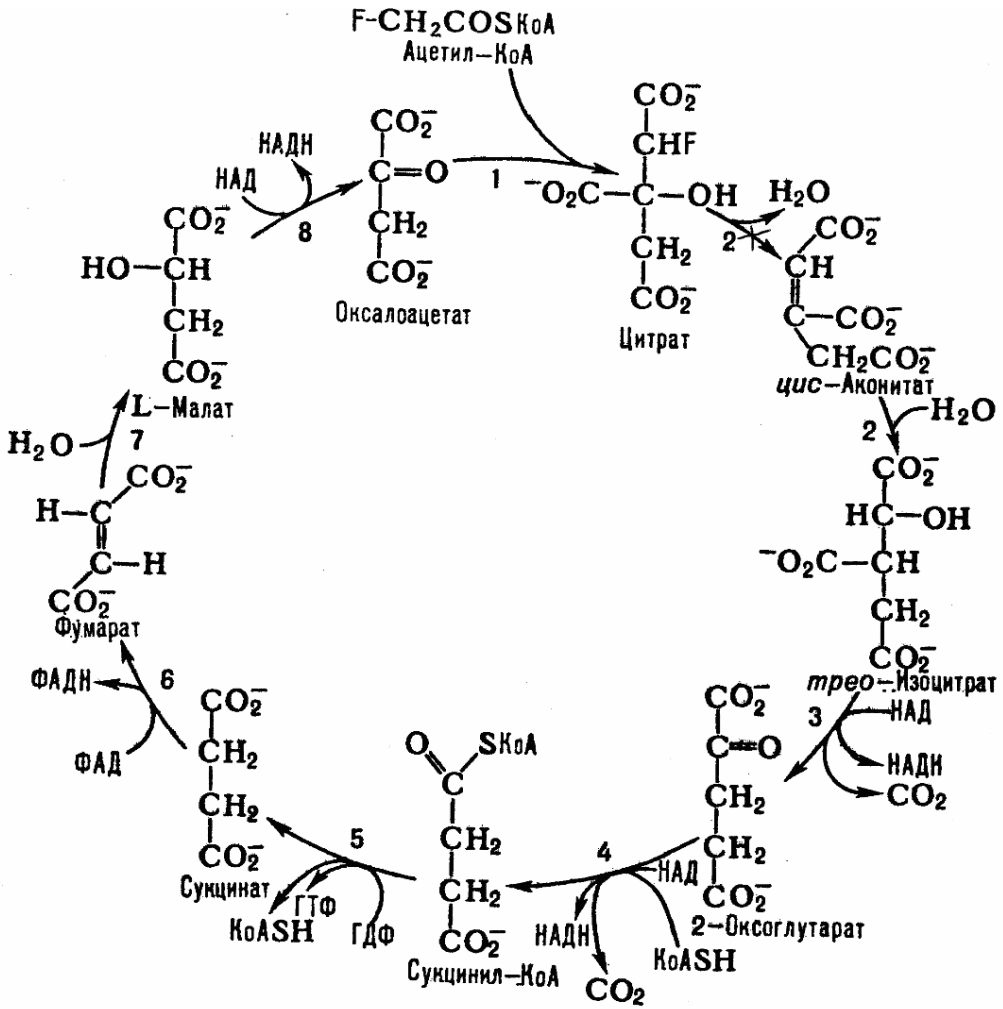


Рисунок 8. Включение монофторуксусной кислоты в цикл Кребса

желудочков. Если на высоте интоксикации пораженный не погибает, то формируется затяжная кома, в которой пострадавший может оставаться до 6 суток [Сондерс Б., 1961; Гончаров Н. В., 2008].

Можно приводить и другие примеры, иллюстрирующие особенности проявления токсического судорожного синдрома, обусловленные особенностями этиопатогенеза. Следует помнить, что при острых отравлениях, безотносительно природы конвульсантов, судорожный синдром является важным, но не единственным проявлением токсического процесса.

Прогрессирование гипоксической гипоксии и локальной гипергической ишемии, развивающейся на фоне эпилептогенеза, формирует тканевый гиперметаболизм, сменяющийся тканевым субстратным дефицитом и метаболическим церебральным дисбалансом, аналогичным по патофизиологическим компонентам постишемическому метаболическому дисбалансу. Более того, длительные судороги могут приводить к рабдомиолизу, провоцирующему нарастание системной гипогликемии и гиперкалиемии. Все это затрудняет проведение дифференциальной диагностики и в ряде случаев представляет определенные клинические трудности [Афанасьев В. В., 2010; Румянцева С. А. и соавт., 2012].

Принципиально важным в этой связи является и степень курбельности (фармакорезистентности к проводимой противосудорожной терапии) токсического судорожного синдрома, во многом зависящая от особенностей механизмов формирования и поддержания судорожной активности в структурах мозга, и во многом определяющая исход химической травмы.

1.4. Принципы профилактики и лечения токсического судорожного синдрома

Токсический синдром, являясь проявлением токсического процесса, клинически выражается тоническими, клоническими или клонико-то-

ническими судорожными пароксизмами, сопровождающимися вегетативными и когнитивно-мотивационными дисфункциями. Крайним выражением токсического судорожного синдрома, как уже отмечалось, является «симптоматический эпилептический статус» — состояние, при котором следующий судорожный пароксизм наступает тогда, когда еще остаются нарушения, вызванные предшествующим приступом, характеризующееся высокой (до 20 %) летальностью [Шорвон С., 2013].

В этой связи мероприятия, направленные на медикаментозную профилактику и лечение токсического судорожного синдрома, должны включать в себя помимо противоэпилептической составляющей, комплекс специфических назначений, применяемых в токсикологической практике при профилактике и лечении конкретных нозологических форм острых отравлений.

Острое отравление (интоксикация) — заболевание, обусловленное однократным или повторным воздействием в течение ограниченного периода времени (как правило, до суток) токсиканта, вызывающего нарушение постоянства внутренней среды организма и его функций путем повреждения тканей, органов и систем непосредственно целой молекулой или продуктами биотрансформации яда.

Вне зависимости от того, идет ли речь о единичном случае интоксикации или о массовых отравлениях, оказание экстренной помощи пострадавшим строится на общих принципах:

- немедленное прекращение поступления токсиканта в организм;
- восстановление и поддержание нарушенных жизненно важных функций организма (дыхания, сердечной деятельности и кровообращения);
- удаление из организма невсосавшегося яда;
- ускоренное выведение из организма всосавшегося яда;
- обезвреживание ядов с помощью антидотов (противоядий);
- применение средств патогенетической и симптоматической терапии;
- профилактика и лечение осложнений.

Основной постулат лечения больных при острых отравлениях заключается в комплексном использовании различных методов выведения яда из организма на фоне проведения этиопатогенетической терапии и при необходимости — реанимационных мероприятий.

Особенностью терапии острых отравлений химической этиологии является проведение детоксикационных мероприятий и коррекция нарушенных параметров гомеостаза (то есть симптоматическая и патогенетическая терапия), направленная на поддержание или замещение нарушенных функций жизненно важных систем организма.

Патогенетические и симптоматические лечебные средства назначают, используя синдромальный подход, т.е. ориентируясь на ведущие проявления интоксикации (в аспекте рассматриваемой проблемы — купирование судорожного синдрома).

Особое значение средства патогенетической и симптоматической терапии приобретают в тех случаях, если точно не установлена природа токсиканта, неизвестны или недостаточно изучены токсикокинетические и токсикодинамические характеристики яда, отсутствуют средства антидотной терапии.

Симптоматическая терапия при острых отравлениях направлена на устранение конкретных клинических проявлений интоксикации — судорог, в аспекте рассматриваемой проблемы.

Патогенетическая терапия при острых отравлениях реализуется посредством:

— модуляции активности процессов нервной, гуморальной и иммунной регуляции;

— устранения гипоксии, предотвращения последствий нарушения биоэнергетики;

— нормализации водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния;

— прерывания патохимических каскадов, приводящих к гибели клеток и др.

То есть имеет своей целью воздействие на механизмы формирования типовых патологических состояний.

Лечебные мероприятия, направленные на прекращение воздействия токсичных веществ и их удаление из организма, относятся к методам активной детоксикации, которые по принципу их действия классифицируют на следующие группы:

- методы усиления естественных процессов детоксикации;
- методы искусственной детоксикации;
- методы антидотной (фармакологической) детоксикации.

Антидотная терапия, которую иногда называют фармакологической детоксикацией, как и меры по элиминации ядов, — этиотропные и, следовательно, наиболее эффективные методы лечения острых отравлений.

Поводом для введения этиотропных препаратов, получивших название антидотов, является знание непосредственной причины отравления, особенностей токсикокинетики и токсикодинамики яда.

При купировании токсического судорожного синдрома, инициируемого идентифицированным токсикантом, необходимо своевременно назначать курс антидотной терапии (если таковые разработаны для лечения конкретной химической травмы), противосудорожные препараты и средства адъювантной терапии³⁰.

Современные лечебные антидоты высокотоксичных веществ, в основе действия которых заложен принцип специфического антагонизма, могут рассматриваться в качестве средств, прерывающих то или иное звено эпилептогенеза лишь для ограниченного

³⁰ В данном случае под «средствами адъювантной терапии» понимаем цитопротекторные препараты, не проявляющие, как правило, самостоятельной противосудорожной активности, но способные усиливать эффективность базисных антиконвульсантов. К их числу относятся антагонисты NMDA-рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы циклооксигеназы и нейрональной синтазы оксида азота, антиоксиданты и антигипоксанты природного и синтетического происхождения, некоторые нейротрофические факторы мозга и пр.

ряда конвульсантов. Так, например, традиционные схемы терапии судорожного синдрома при отравлении фосфорорганическими соединениями с применением соответствующих антидотов (атропин, карбоксим, пеликсим) и феназепама являются малоэффективными (или неэффективными) при поражении другими судорожными ядами как синаптического (например, ГАМК-антагонисты), так и общеядовитого (например, производные фторкарбоновых кислот) действия.

В таких случаях фармакорезистентного токсического судорожного синдрома тактика лечения должна исходить из общих принципов современной концепции купирования эпилептического статуса.

Следует заметить, что стратегия лечения эпилептического статуса в целом исходит из специфики эпилептогенеза при той или иной форме эпилепсии, а экстренная терапия осуществляется с учетом стадийности его развития [Шорвон С., 2013].

Если при тонико-клоническом эпилептическом статусе, как говорилось выше, приступная активность персистирует более 1,5–2 часов, то она начинает представлять собой значительный риск ассоциированного с приступами церебрального повреждения, причем данный риск возрастает соответственно пролонгации приступов.

По этой же причине лекарственная терапия тонико-клонического эпилептического статуса должна быть разделена на стадии, при которых финальная (анестезия) достигается через 1,5–2 часа от времени начала лечения.

Инициальная терапия схожа с таковой при острых приступах. Амбулаторное ведение пациента включает назначение как диазепама (ректально или буккально)³¹, так и внутримышечную инъекцию мидазолама.

³¹ Ректально применяемый диазепам доступен в виде удобной формы, уже снабженной шприцем и катетером (Stesolid). Аналогично, буккально вводимый мидазолам обладает простотой и быстротой применения. В настоящее время в большинстве стран это является нелегализованным средством, хотя существуют удобные формы, снабженные шприцем и катетером (Buccolam®, Epistat®).

Все варианты достаточно эффективны, их выбор зависит от конкретной ситуации. Лоразепам (см. ниже) является препаратом выбора при возможности внутривенного введения во время продромальной фазы.

Ранняя стадия эпилептического статуса, как уже отмечалось, определяется его первыми 30 минутами. Обычно для инициации терапии применяются внутривенные формы быстродействующих препаратов бензодиазепинового ряда. В качестве терапии первой линии при установленном эпилептическом статусе лоразепам является более предпочтителен, нежели диазепам³². Лоразепам следует применять болюсно, с возможностью повторения 1 раз через 10 минут, в момент, когда требуется назначение фенитоина.

При продолжающемся, несмотря на применение вышеуказанной терапии, приступе (более 30 минут), эпилептический статус приобретает развернутый характер.

В современных протоколах рассматриваются различные варианты первой линии лечения, каждая из которых имеет свои особенности.

³² Недостатком диазепама является короткий период полураспределения (менее 1 ч) и высокий объем распределения (1–2 л/кг). Следствием этих фармакокинетических особенностей концентрация препарата в сыворотке и головном мозге стремительно снижается после изначального внутривенного введения, приводя к росту риска повторных приступов (в течение 2 ч от времени успешного лечения диазепамом более чем у половины пациентов со статусом происходит его возобновление; повторные болюсные введения диазепама могут приводить к накоплению препарата и потому не рекомендуются). Клоназепам имеет много сходных фармакокинетических характеристик с диазепамом, в частности, обладает стремительной церебральной пенетрацией, коротким временем полувыведения и долгой элиминацией. Лоразепам, с другой стороны, обладает меньшим объемом распределения и в меньшей степени растворим в липидах. Он проникает в головной мозг более медленно, хотя терапевтические уровни достигаются в течение нескольких минут. Его период полураспределения намного продолжительнее (2–3 ч), полувыведения — короче (приблизительно 10–12 ч). Таким образом, его эффекты наблюдаются дольше, нежели при применении диазепама, по причине чего лоразепам является бензодиазепином выбора при лечении эпилептического статуса.

Препараты, применяемые на преанестетических стадиях эпилептического статуса, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Препараты, применяемые на преанестетических стадиях эпилептического статуса

| Препарат | Способ введения | Доза для взрослых | Доза для детей |
|------------------------|---------------------------|---|---|
| Клоназепам | В/в болюсно | 1–2 мг со скоростью 2 мг/мин | 250–500 мкг |
| Хлорметиазол | В/в инфузия 0,8 % р-ра | 40–100 мл со скоростью 5–5 мл/мин, затем 0,5–20 мл/мин | 0,1 мл/кг/мин с увеличением каждые 2–4 часа |
| Диазепам 2–5 мг/мин | В/в болюсно | 10–20 мг со скоростью 2–5 мг/мин | 0,25–0,5 мг/кг |
| | Ректально | 10–30 мга | 0,5–0,75 мг/кга |
| Фосфенитоин | В/в болюсно | 15–20 мг РЕ/кг на 150 мг РЕ/мин | |
| Леветирацетам | В/в болюсно | 1000–3000 мг со скоростью 1000 мг/15 мин | |
| Лигнокаин | В/в болюсно | 1,5–2,0 мг/кг на 50 мг/мин | |
| | В/в инфузия | 3–4 мг/кг/ч | |
| Лоразепам | В/в болюсно | 0,07 мг/кг (обычно 4 мг) | 0,1 мг/кг |
| Мидазолам | В/м или ректально | 5–10 мга | 0,15–0,3 мг/кга |
| | В/в болюсно | 0,1–0,3 мг/кг со скоростью 4 мг/ мин | |
| | В/в инфузия | 0,05–0,4 мг/кг/ч | |

| Препарат | Способ введения | Доза для взрослых | Доза для детей |
|--------------|-------------------|--|--|
| Паральдегид | Ректально или в/м | 5–10 мл (примерно 1 г/мл) в том же объеме воды | 0,07–0,35 мл/кг |
| Фенобарбитал | В/в болюсно | 10–20 мг/кг со скоростью не более 100 мг/мин | 15–20 мг/кг |
| Фенитоин | В/в болюс/инфуз. | 15–20 мг/кг со скоростью не более 50 мг/мин | 20 мг/кг со скоростью не более 1–3 мг/кг/мин |
| Вальпроат | В/в болюсно | 10–30 мг/кг | 20–40 мг/кг |

Чем дольше длится статус, тем выше риск повреждения. Именно поэтому крайне важным является купирование электрографических изменений, а не только моторных проявлений статуса. Если противоэпилептическая терапия оказалась неспособна взять под контроль как клиническую, так и электрическую манифестацию приступа в течение 2 часов, для стабилизации нейрональной активности должна быть применена общая анестезия.

В некоторых экстренных случаях (при осложненном судорожном статусе и нахождения пациента в отделении интенсивной терапии) анестезия может и должна производиться в более ранние сроки.

Если один анестетик оказывается неэффективным, требуется его замена на другой.

Как только со времени прекращения приступов проходит 12–24 часа, осуществляется медленная отмена анестезии; при возобновлении приступов анестезия также возобновляется.

В тяжелых случаях анестезия может потребоваться на протяжении недель и даже месяцев, и важно понимать, что даже пролонгированный эпилептический статус может быть устранен и пациент может выйти в состояние ремиссии с незначительными осложнениями.

Анестетики, применяемые при рефрактерном эпилептическом статусе, приведены в таблице 3.

Суперрефрактерный эпилептический статус является новой концепцией [Шорвон С., 2013]. Он может быть определен как эпилептический статус, продлившийся или возобновившийся, несмотря на 24-часовую общую анестезию и представляет собой клинически сложную ситуацию с высоким уровнем инвалидизации и смертности³³.

Таблица 3. Анестетики, применяемые при рефрактерном эпилептическом статусе

| Препарат | Доза для взрослых | Комментарии |
|---------------|--|---|
| Мидазолам | 0,1–0,3 мг/кг с 4 мг/мин болюсной инфузией, вслед за этим 0,05–0,4 мг/кг/ч | Время полуэлиминации – 1,5 ч, кумуляция при длительном применении |
| Тиопентал | 100–250 мг болюсно в течение 20 с, затем 50 мг болюсно каждые 2–3 мин до достижения контроля над приступами. Инфузия производится для достижения эффекта «подавления вспышек» (3–5 мг/кг/ч). Дети (1 мес – 18 лет) должны получать изначально до 4 мг/кг посредством медленной в/в инфузии, а затем до 8 мг/кг/ч путем продолженной в/в инфузии. | Может осложняться гипотензией. Препарат имеет фармакокинетику насыщения и высокую тенденцию к кумуляции. Метаболизируется в пентобарбитал. Может быть также причиной развития панкреатита, печеночных расстройств и реакции гиперчувствительности |
| Пентобарбитал | 10–20 мг/кг со скоростью 25 мг/мин затем 0,5–1 мг/кг/ч с ускорением до 1–3 мг/кг/ч | См. выше |

³³ Многое зависит от причины, вызвавшей развитие статуса — поэтому общий прогноз больше зависит скорее от нее, нежели от длительности приступов.

| Препарат | Доза для взрослых | Комментарии |
|--|-----------------------------|--|
| Пропофол | 2 мг/кг, затем 5–10 мг/кг/ч | Высокий объем распределения и короткий период полувыведения. Быстрое восстановление. Применение может осложняться липемией, ацидозом и рабдомиолизом, в особенности у детей. При резкой отмене препарата возможно возобновление приступов. |
| <p><i>Примечание.</i> Все анестетики применяются в дозах, достаточных для индуцирования глубокого угнетения сознания, поэтому необходимо применение аппаратного обеспечения для поддержки респирации, интенсивного кардиоваскулярного мониторинга, а также полного спектра мероприятий интенсивной терапии</p> | | |

Не касаясь особенностей и детализации различных протоколов купирования генерализованного тонико-клонического эпилептического статуса, предложенных к настоящему времени ведущими отечественными и зарубежными специалистами в области эпилептологии, следует лишь отметить, что:

А) Терапию эпистатуса обычно начинают с применения бензодиазепинов, которые можно использовать однократно или повторно сразу, в момент развития судорог.

В) При отсутствии эффекта от применения бензодиазепинов в течение 30 минут, необходимо переходить к препаратам из группы вальпроатов (конвулекса, депакина), их действие может быть усилено за счет мидазолама или пропофола. Применение последних обычно позволяет купировать эпилептический статус в течение ближайших 30–60 минут.

С) Отсутствие эффекта требует добавления препаратов «третьей линии», а именно барбитуратов (пентобарбитал, тиопентал), а также введение больного в хирургическую стадию наркоза, например ингаляционным анестетиком изофлураном.

В соответствии со стандартом скорой медицинской помощи при судорогах (утвержденным приказом Минздрава Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1082н), купирование судорожного синдрома на догоспитальном этапе в порядке экстренной медицинской помощи, вне зависимости от осложнения, предусматривает дробное введение бензодиазепинов (диазепам) и барбитуратов (тиопентал натрия), дачу кислорода и ряд других лекарственных препаратов (атропин, пиридоксин, сульфонамиды, производные холина, четвертичные аммониевые соединения, растворы электролитов и ирригационные растворы).

Противосудорожное лечение в условиях стационара помимо специфической терапии заболевания (эпилепсии) дополняется комплексной симптоматической терапией, направленной на нормализацию гемодинамики, дыхания, церебрального метаболизма, кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса и вегетативных расстройств, применяемой в реаниматологии по схемам терапии ургентных состояний [Карлов В. А., 2003].

Купирование судорожного синдрома при всех прочих патогенетических состояниях принципиального отличия от лечения эпилепсии не имеет, за исключением лечения экзогенных отравлений, где в комплекс лечебных мероприятий необходимо включать специфическую антидотную терапию.

ГЛАВА 2

Классификация и механизмы фармакологического действия антиконвульсантов

Современная эра терапевтического применения противосудорожных средств началась более столетия назад с введения в клиническую практику фенобарбитала (1912) и продолжилась через несколько десятилетий началом клинического применения фенитоина и других, так называемых, противоэпилептических препаратов (ПЭП) первого и последующего поколения, внедренных в клиническую практику до конца 1990-х годов (табл. 4).

Таблица 4. Препараты, доступные для лечения эпилепсии, и время их появления на фармацевтическом рынке

| Препараты 1-го поколения | Новые препараты, в том числе 2-й генерации |
|--|--|
| Фенobarбитал (1912), Фенитоин (1938), Примидон (1952), Этосуксимид (1958), Карбамазепин (1963), Безодиазепины (1965), Вальпроевая кислота (1967). | Окскарбазепин (1989), Зонизамид (1989), Вигабатрин (1989), Ламотриджин (1991), Фелбат (1993), Габапентин (1993), Топирамат (1995), Фосфенитоин (1996), Тиагабин (1996), Леветирацетам (2000), Прегабалин (2004), Руфинамид (2007), Стирипентол (2007), Лакозамид (2008), Эсликарбазепин ацетат (2009), Ретигабин (2011), Пирампанел (2012) |

Примечание. В России в качестве базисных, важнейших и жизненно необходимых ПЭП определены: вальпроевая кислота и ее соли, гексамидин, диазепам, дифенин, зонизамид, карбамазепин, клоназепам, лакозамид, этосуксимид, морфолеп, фенобарбитал, эсликарбазепина ацетат.

В период с 1990 по 2012 гг. было сертифицировано шестнадцать новых ПЭП: эликарбазепина ацетат, фелбамат, габапентин, лакозамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, ретигабин, руфинамид, стирипентол, тиагабин, топирамат, вигабатрил, а также зонизамид³⁴.

Все они (за исключением перампанела, тиагабина и вигабатрина) не являются препаратами второй генерации и были разработаны с применением эмпирического подхода с целью улучшения церебральной пенетрации по сравнению с предшественником (например, габапентин); элиминации токсического метаболита, свойственного предшественнику и устранения структурных свойств, ответственных за возможные побочные эффекты (например, вальпроевая кислота) [Bialer M., 2013].

Подобное расширение фармакологического ряда рассматривается как положительное явление, так как каждый препарат отличается от прочих фармакокинетическими параметрами, спектром активности в отношении к различным типам приступов, профилем взаимодействия и побочных эффектов.

Расширение списка противосудорожных средств является и косвенной причиной отсутствия общепринятой классификации антиконвульсантов.

Длительное время достаточно широко использовалась классификация Т. А. Ворониной, предложившей классифицировать противо-

³⁴ Новые ПЭП различаются по своим показаниям: ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат имеют широкие показания — для терапии фокальных и первично-генерализованных приступов; при фокальных приступах — габапентин, ретигабин, тиагабин, прегабалин, вигабатрин; при фокальных приступах в режиме дополнительной терапии — лакозамид, зонизамид, эликарбазепина ацетат. Все новые ПЭП показаны для терапии пациентов с рефрактерной эпилепсией, однако сделать однозначный выбор в предпочтении одного из препаратов сложно, поскольку идет накопление данных об их клиническом применении.

судорожные средства на основе их химического строения и механизма действия [Воронина Т. А., 1994]:

1. Производные гидантоина: фенитоин (дифенин), метоин, дельтоин, этотоин, альбутоин.

2. Производные барбитуровой кислоты: фенobarбитал (лепинал, лепиналлетен), метиофенobarбитал, диметоксиметилфенobarбитал, гексамидин, бензонал, бензобамил и комбинированные препараты на их основе — диаепил (фенobarбитал, проциклидин), фали-лепсин.

3. Производные оксазолиндиона: триметадион (триметин).

4. Производные бензодиазепаина: клоназепам (антилепсин, ривотрил), диазепам (фаустан, седуксен), нитразепам (эуноктин), феназепам.

5. Производные сукцинимида: этосуксимид (суксилеп, пикнолепсин, ронтон), фенсуксимид, метсуксимид, пуфемид.

6. Производные иминостильбена: карбамазепин (финлепсин, тегретол, стазепин), окскарбазепин (трилептал).

7. Производные вольпроевой кислоты: ее натриевая (ацедипрол, депакин, конвулекс, апилепсин) и кальциевая (конвульсофин) соли.

8. Производные сульфонида: сультиам (осполот), диакарб (зонисамид).

9. Кортикотропин и глюкокортикоиды.

10. Агонисты ГАМК: баклофен (лиоресал), вигабатрин, тиагабин, габапентаин.

11. Антагонисты возбуждающих аминокислот: ламотриджин (ламиктал), тизанидин (сирдалуд).

12. Разные противосудорожные препараты: хлоракон (бекламид), метиндион, хлоралгидрат, мидокалм, фелбамат, топирамат, ремацемид.

Последние десятилетия характеризуются новым этапом в развитии эпилептологии, психо- и нейрофармакологии, что обусловлено несколькими факторами.

Во-первых, прогресс в области молекулярной биологии, нейрохимии и биохимической фармакологии позволил приблизиться к осознанию многообразия и полифункциональности рецепторов.

Во-вторых, высокотехнологичные методы анализа избирательности взаимодействия химических веществ с биологическими субстратами привели к появлению большого количества биологически активных веществ, селективно связывающихся с определенными подтипами рецепторов.

В-третьих, по мере накопления данных о неоднородности анатомического распределения различных типов рецепторов, появилась возможность фармакологического контроля активности конкретных областей и проекций мозга.

Как правило, механизм действия ПЭС оценивают в условиях *in vitro* при экспериментальных исследованиях их влияния на проводимость ионных каналов, синаптической передачи, захвата и метаболизма нейромедиаторов и пр.

Анализ многочисленных обзоров механизмов антиконвульсивного действия традиционных антиконвульсантов первого поколения и новых ПЭС [White H. S. et al., 2003; Rogawski M. A., 2006; Luszczki J., 2004] позволяет условно структурировать противосудорожные препараты по ведущему механизму антиконвульсантной активности (табл. 5, рис. 9).

Таблица 5. Противозепитические средства, классифицированные по механизму действия

| Механизм действия | Препараты |
|---------------------------------------|---|
| Блокаторы натриевых каналов | фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, зонизамид, лакозамид, руфинамид |
| Блокаторы кальциевых каналов | топирамат, ламотриджин, этосуксимид и др. |
| Агонисты ГАМК | бензодиазепины, тиагабин, вигабатрин, фенобарбитал |
| Средства, открывающие калиевые каналы | ретигабин |

| Механизм действия | Препараты |
|------------------------------------|--|
| Антагонисты глутаматных рецепторов | топирамат, фелбамат |
| Мочегонные средства | буметанид, ацетазоламид |
| Множественные механизмы действия | вальпроевая кислота, топирамат, фелбамат, фенобарбитал, габапентиноиды, габапентин, прегабалин, леветирацетам, стирипентол и др. |

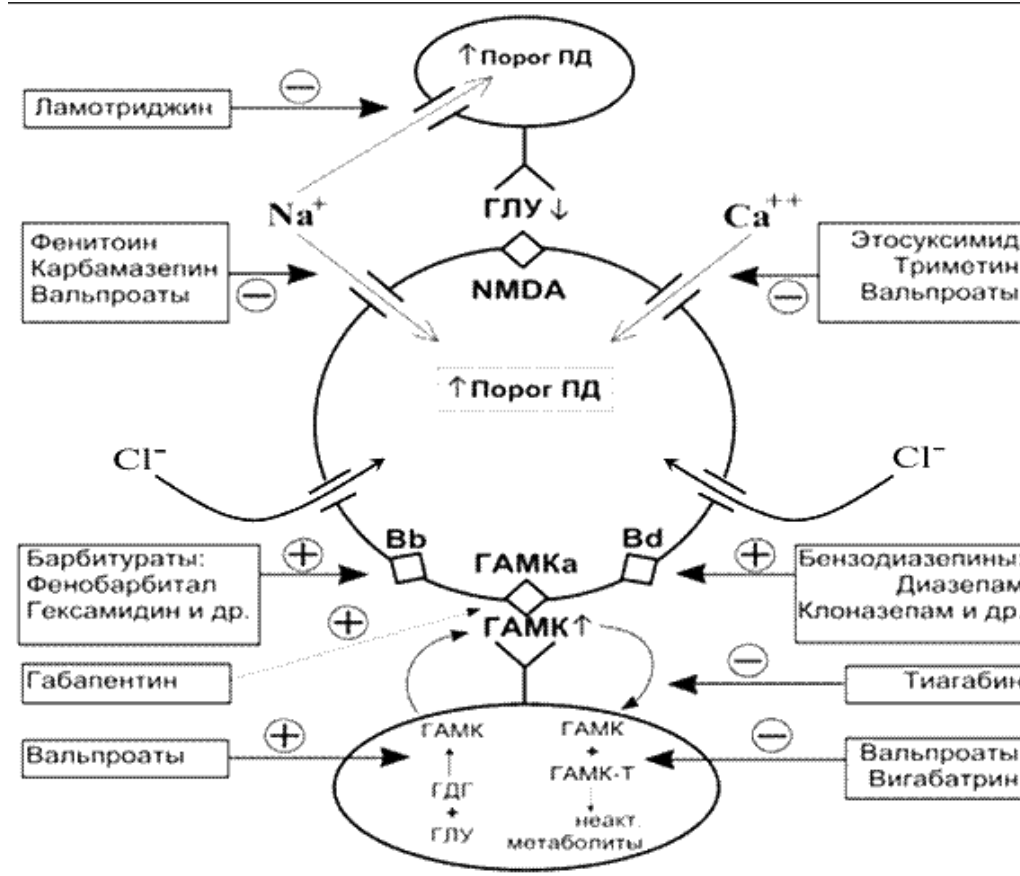


Рисунок 9. Общие механизмы действия антиконвульсантов

Большинство из ПЭС первого и второго поколения опосредуют свою активность за счет блокирования потока возбуждающих сигналов через натриевые или кальциевые каналы.

Натриевый ток лежит в основе нормальной и постоянной импульсации нейронов. Быстрый, транзиторный натриевый ток генерирует потенциалы действия (ПД), в то время как остаточный натриевый ток модулирует подпороговое возбуждение [Fritsch V. et al., 2010]. В ответ на деполяризацию мембраны инактивация натриевых каналов происходит в два кинетических этапа: быстрый и медленный.

Медленная инактивация заключается в изменении формы натриевого канала, происходит в течение периода времени от нескольких секунд до нескольких минут и может оптимизировать длительную нейронную импульсацию, характерную для судорожного припадка.

Быстрая инактивация происходит за миллисекунды.

Такие ПЭС, как *фенитоин* и *карбамазепин*, блокируют натриевые каналы в активном состоянии и подавляют высокочастотную импульсацию (которая может генерироваться при судорожной активности), не препятствуя генерированию нормальных потенциалов действия. Подобным образом многие ПЭС второго поколения и более поздние препараты, такие как окскарбазепин, ламотриджин и зонисамид, действуют путем оптимизации быстрой инактивации натриевых каналов.

Представляется, что *руфинамид*, обладающий широким спектром активности в отношении многих типов припадков, также ускоряет быструю инактивацию каналов [White H. S. et al., 2003].

Лакозамид уникален своей способностью селективно ускорять только медленную инактивацию натриевых каналов, не оказывая влияния на быструю инактивацию натриевых каналов, рецепторы ГАМК, калиевые и кальциевые каналы [Errington A. C. et al., 2008]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что лакозамид модулирует белок CRMP-2 (collapsin-response mediator protein-2), участвующий в росте и пластичности нейронов [Beydoun A. D. et al., 2009].

Эсликарбазепина ацетат также блокирует аксональные вольтажзависимые натриевые каналы. Имея схожую с окскарбазепином и карбамазепином аффинность связывания, препарат не обладает способностью быстрой инактивации каналов, скорее проявляя свойства модификатора кинетики вольтажзависимости при медленной инактивации натриевых каналов. В отличие от окскарбазепина и карбамазепина, он эффективнее ингибирует высокую и низкую аффинность входных токов $CaV3.2$.

Кальциевые каналы опосредуют множественные клеточные и нейрональные процессы³⁵ (см. гл. 1.2; 1.3).

Некоторые ПЭС, блокирующие кальциевые каналы посредством разных механизмов, эффективны в отношении парциальных и генерализованных тонико-клонических судорог. Так, например, *ламотриджин* блокирует высокопороговые кальциевые каналы³⁶, *зониса-*

³⁵ Ионы кальция, проникая в клетки, активируют биоэнергетические процессы (превращение АТФ в цАМФ, фосфорилирование белков и др.), обеспечивающие реализацию физиологических функций клеток. В повышенной концентрации (в т.ч. при ишемии, гипоксии и других патологических состояниях) они чрезмерно усиливают процессы клеточного метаболизма, увеличивают потребность тканей в кислороде и вызывают различные деструктивные изменения. Трансмембранный перенос ионов кальция осуществляется через кальциевые каналы — трансмембранные белки, состоящие из нескольких субъединиц. Различают потенциал-зависимые и рецептор-зависимые кальциевые каналы. Через потенциал-зависимые каналы ионы Ca^{2+} проходят сквозь мембрану, как только ее потенциал снижается ниже определенного критического уровня. Во втором случае поток ионов кальция через мембраны регулируется специфическими агонистами (ацетилхолин, катехоламины, серотонин, гистамин и др.) при их взаимодействии с рецепторами клетки.

³⁶ К высокопороговым кальциевым каналам относятся каналы L-типа (от англ. *long-lasting* — долгоживущий, *large* — большой; имеется в виду проводимость канала), открывающиеся при 20 мВ и медленно активирующиеся при деполяризации клеточной мембраны, обуславливая медленный вход ионов Ca^{2+} в клетку и формирование медленного кальциевого потенциала. К этой группе кальциевых каналов относятся, также N-, P-, Q- и недавно описанные R-типы, регулирующие секрецию нейромедиаторов.

мид действует на кальциевые каналы Т-типа³⁷ [Matar N. et al., 2009]. *Этосуксимид* блокирует кальциевые каналы Т-типа в нейронах таламуса [Coulter D. A. et al., 1989] и может снижать остаточный натриевый ток [Niespodziany I. et al., 2004].

Механизм действия многих ПЭП обусловлен агонистическим действием в отношении ГАМК: удлинение времени открытия ГАМК-зависимого хлор-ионного канала (*барбитураты*), повышение частоты его открытия (*бензодиазепины*).

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что фенобарбитал обладает дополнительным действием на высокопороговые кальциевые каналы и глутаматные рецепторы [Budziszewska B. et al., 1998], что позволяет определить его в категорию многофункциональных ПЭС.

Ряд ПЭП целенаправленно разрабатывались как потенциальные агонисты ГАМК: *тиагабин* блокирует пресинаптический и астроцитарный транспортер ГАМК; *виgabатрин* ингибирует ГАМК-трансаминазы, ответственные за деградацию ГАМК. Хотя оба эти препарата повышают доступность ГАМК, их механизмы действия, вероятно, являются более сложными, и связаны, в частности, с усилением тонического ГАМК-ергического торможения [Overstreet L. S., 2001].

Представляется, что основной молекулярной мишенью для *прегабалина* и *габапентина* является субъединица $\alpha 2\delta$ потенциалзависимых кальциевых каналов [Hendrich J., 2008]. Связывание с этим участком уменьшает высвобождение нейромедиатора, в особенности глутамата.

Перампанел является первым орально активным неконкурентным и высокоселективным антагонистом глутаматных AMPA-рецепто-

³⁷ Каналы Т-типа — транзиторные (от англ. *transient* — кратковременный; имеется в виду время открытия канала), быстро инактивируются. Являются низкпороговыми, т.к. открываются при разности потенциалов 40 мВ.

ров, проходящим сертификацию для различного применения. Механизм действия препарата обусловлен аллостерическим связыванием и предотвращением «открытия» AMPA-рецепторов при воздействии глутамата [Hanada T. et al., 2011].

Леветирацетам связывается с белком синаптической везикулы SV2A, снижая приток кальция к пресинаптической терминали [Lynch B. A., 2004], подавляя высвобождение возбуждающих нейромедиаторов [van Vliet E. A. et al., 2009]. Леветирацетам также препятствует развитию киндлинга [Kaminski R. M. et al., 2004], и это позволяет предположить, что он может замедлять эпилептогенез и подавлять приступы судорожной активности. Помимо своих многофункциональных эффектов леветирацетам также блокирует высокопороговые кальциевые каналы и изменяет функцию ГАМК.

В продолжение темы о том, что многие используемые в настоящее время ПЭС имеют смешанные, сложные или до конца не установленные механизмы действия, следует упомянуть вальпроат натрия, который усиливает метаболизм ГАМК и повышает ее уровень в ЦНС, воздействует на некоторые типы калиевых и кальциевых каналов, а также модулирует быстрые и не полностью инактивированные натриевые каналы (рис. 9).

Подобным образом, *топирамат* обладает многочисленными механизмами действия, включая подавление повторной импульсации путем блокирования натриевых каналов и усиления активности ГАМК [Ciriza I. et al., 2004]. Топирамат также обладает действием в отношении каинатных рецепторов и глутаматных рецепторов типа AMPA.

Фелбамат, другой препарат с широким спектром действия, особенно эффективен при лечении многих форм судорожных припадков. Его активность направлена на многочисленные молекулярные мишени, включая быстрые натриевые каналы, высокопороговые кальциевые каналы, рецепторы ГАМК и глутаматные рецепторы типа NMDA [Ciriza I. et al., 2004].

Стирипентол усиливает высвобождение ГАМК, ингибирует ее обратный захват и напрямую модулирует некоторые подтипы рецепторов ГАМК-А [Quilichini P.P., 2006; Fisher J.L., 2009]. Механизм действия *ретигабина* и родственных ему препаратов обусловлен открытием подтипов калиевых каналов семейства Kv7, усилением калиевого тока М-типа и снижением возбуждения нейронов [Tatullian L. et al., 2001; Miceli F. et al., 2008].

В целом можно констатировать, что большинство ПЭП имеет несколько механизмов действия, которые включают модуляцию ГАМК- и глутаматергической нейротрансмиссии и альтерацию вольтажзависимых ионных каналов либо внутриклеточных сигнальных путей [Bialer M. et al., 2013].

Эмпиричность открытия новых ПЭП в течение трех последних десятилетий связана с множественностью их механизмов действия, что обуславливается различиями в их химической структуре. Данные ПЭП обеспечивают преимущества в аспектах фармакокинетики, улучшенной переносимости и меньшего риска межлекарственного взаимодействия.

Доступность старых и новых ПЭП с различным спектром активности и различным профилем переносимости предоставляет лечащим врачам возможность более качественного подбора препарата, исходя из характеристик конкретного пациента [Bialer M. et al., 2013]. Тем не менее, несмотря на широкий терапевтический арсенал старых и новых ПЭП, около 30 % пациентов с эпилепсией не достигают ремиссии приступов, что обуславливает необходимость разработки новых ПЭП. Поэтому имеет место мнение, что уже разработанные новые ПЭП не обладают достаточной эффективностью.

Потенциальные противоэпилептические препараты, многие из которых обладают инновационными механизмами действия, в настоящее время находятся в стадии разработки. К этим, так называемым, препаратам третьего поколения относятся, в частности:

препарат «BGG492» — конкурентный антагонист каинат/АМРА-рецепторов; бриварцетам — лиганд синаптических везикул с дополнительной активностью в виде блокирования натриевых каналов; ганаксолон — нейростероид с эффектами модуляции ГАМК_A — медиаторной нейротрансмиссии; препарат «ICA-105665» — селективный активатор нейрональных калиевых каналов; тонаберсат — стереоспецифическая лиганда к сайту прикрепления, способная к разъединению нейрональных связей; препарат «Vx-765» — ингибитор каспазы-1, направленный на купирование церебрального воспаления и др.

Разработка нового ПЭП может считаться успешной при удовлетворении хотя бы одного из критериев:

- а) улучшенная эффективность при рефрактерной эпилепсии;
- б) способность предотвращать или отсрочивать развитие эпилепсии (эпилептогенеза) и/или наличие потенциала для модификации болезни;
- в) широкий спектр применения при прочих (неэпилептических) состояниях, характеризующихся повышением судорожной активности в структурах ЦНС;
- г) меньшее количество побочных эффектов и/или улучшенная переносимость;
- д) улучшение удобства применения (быстрая титрация, линейная фармакокинетика, снижение уровня межлекарственного взаимодействия и кратность применения один или два раза в день).

Если потенциальный лекарственный противоэпилептический препарат удовлетворяет некоторым из этих критериев, а, кроме того, если соответствуют позиции «в», то считается целесообразным как с научной, так и с экономической точки зрения принятие его к разработке [Bialer M., 2013].

В табл. 6 представлен перечень нескольких новых ПЭП, находящихся в стадии разработки.

Таблица 6. Новые противоэпилептические препараты третьего поколения, находящиеся в разработке [Bialer M., 2013; Тринка Е., 2013]

| Препарат | Фаза разработки |
|--|-----------------|
| Бриварацетам | Фаза III**** |
| 2-деокси-глюкоза | Доклиническая* |
| Ганаксолон | Фаза III**** |
| ICA-105665 | Фаза I* |
| Имепитоин | Фаза II** |
| NAH 801–2 | Доклиническая* |
| Сес-бутил-пропилацетамид | Доклиническая* |
| Тонаберсат | Фаза II** |
| Вальноктамид | Фаза II** |
| VX-765 | Фаза II** |
| УКР 3089 | Фаза II** |
| <p><i>Примечания.</i>* Доклинические исследования на животных направлены на оценку токсичности и безопасности лекарственного средства (ЛС) <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> ** Фаза I клинических исследований проводится на здоровых добровольцах с целью обеспечения необходимого уровня безопасности ЛС и установления его фармакокинетического профиля. *** Фаза II – испытание на больших группах людей, страдающих определенным заболеванием с целью установления эффективности ЛС на пациентах с исследуемым заболеванием или синдромом, оценки краткосрочной безопасности и соответствующего уровня терапевтической дозировки. **** Фаза III – многоцентровые (двойные слепые контролируемые, рандомизированные) испытания, проводимые с целью получения дополнительных данных о безопасности и эффективности ЛС, характере наиболее частых нежелательных реакций и т.п.</p> | |

Эти препараты могут быть разделены на две категории:
 — полностью новые химические структуры, такие как ганаксолон и ретигабин;

— дериваты уже существующих ПЭП, представляющих вторую генерацию, либо «follow-up»-компаунды известных ПЭП: вальноктамид, как дериват вальпроевой кислоты; бриварацетам, как дериват леветирацетама или габапентина — энакарбил, являющийся пролекарством габапентина с улучшенной пероральной абсорбцией.

Бриварацетам является новым высокоаффинным лигандом синаптического везикулярного протеина 2A (SV2A), проявляя также ингибиторную активность в отношении вольтажзависимых натриевых каналов. Препарат находится в третьей фазе клинических испытаний для применения при эпилепсии.

2-деокси-D-глюкоза является аналогом глюкозы и гликолитическим ингибитором. Противосудорожные свойства 2-деокси-D-глюкозы были определены на животных моделях в ходе исследований, направленных на выявление механизмов, лежащих в основе эффективности кетогенной диеты. 2-деокси-D-глюкоза в настоящее время проходит преклиническую разработку для применения при эпилепсии.

Ганаксолон (3 α -гидрокси-3 β -метил-5 α -прегнан-20-он) является 3 β -метил аналогом нейростероида аллопрегнанолона, метаболита прогестерона. Ганаксолон не проявляет ядерной гормональной активности и не трансформируется в метаболиты, обладающие подобной активностью. Препарат находится в третьей фазе клинических исследований для применения при эпилепсии.

Препарат ISA-105665 является высокоселективным активатором открытия нейрональных Kv7 (KCNQ) калиевых каналов — молекулярных компонентов медленного вольтажзависимого M-тока. Находится на 1 фазе клинических испытаний: показал хорошую переносимость при назначении в однократных дозах до 400 мг/день и неоднократном назначении до 600 мг/день.

Имепитоин (AWD131-138 и ELB138; 1-(4-хлорфенил)-4-морфолино-и-мидазолин-2-он) является новой химической структурой.

Препарат был взят для дальнейшей разработки благодаря наличию широкого спектра антиконвульсантной активности, высокого терапевтического индекса, а также анксиолитическому эффекту, показанному в тестах-предикторах. Препарат прошел фазу I клинических исследований, но дальнейшая разработка для применения у людей была задержана. Препарат *NAX 810-2* — GalR2-специфический агонист галантина, проявляющий столь же выраженную антиконвульсантную активность на моделях экспериментальной эпилепсии³⁸.

Тонаберсат является одним из представителей серии новых бензоиламино-бензопирановых веществ, разработанных для лечения эпилепсии. Тонаберсат имеет инновационный механизм действия, основанный на разъединении нейрональных связей посредством высокой стереоспецифической активности. Тонаберсат в настоящее время проходит исследование в фазе I, рассматриваясь как препарат для лечения эпилепсии [Bialer M. et al., 2013].

Вальноктамид и *Sec-бутил-пропилацетамид* — препараты второй генерации вальпроевой кислоты.

Вальноктамид является ЦНС-активным хиральным изомером вальпромида, амида, связанного с вальпроевой кислотой. Вальноктамид (рацемат) был коммерчески доступен в качестве анксиолитика (*Nirvanil*®) в ряде европейских стран с 1964 по 2005 гг. и в настоящее время проходит разработку для применения при

³⁸ Разработка нейропептида галантина для применения в качестве ПЭП была осложнена его крайне выраженной метаболической устойчивостью и невозможностью проникновения через ГЭБ при системном введении. Более того, активация периферических рецепторов галантина субтипа 1 (GalR1) сказывается в виде ингибирования высвобождения инсулина, что ведет к возникновению гипогликемии. Модификация ядерной структуры галантина привела к появлению ряда ГЭБ-пенетрирующих новых агонистов галантина, которые продемонстрировали антиконвульсантную активность при системном назначении. Последующие исследования способствовали открытию *NAX 810-2* [Bialer M. et al., 2013].

лечении биполярных расстройств. Также вальноктамид проявил свойства при лечении эпилепсии и нейропатической боли. Разработка вальноктамида в качестве нового и потенциально нетератогенного ПЭП, обладающего более выраженным эффектом, чем вальпроевая кислота, может предоставить возможность получения более безопасной альтернативы для лечения пациентов с эпилепсией.

Сес-бутил-пропилацетамид является одноуглеродным гомологом вальноктамида. Как вальноктамид, так и сес-бутил-пропилацетамид имеют два хиральных центра в рамках своей химической структуры. Противосудорожная активность сес-бутил-пропилацетамида была определена в ходе исследований на грызунах на различных моделях экспериментальной эпилепсии (пентилентетразолевые, пикротоксиновые, бикикуллиновые, аудиогенные, корнеальные и гиппокамп-ассоциированные и пр.). Он также изучался в аспекте возможности блокирования бензодиазепин-резистентного эпилептического статуса, индуцированного пилокарпином (на крысах) и зоманом (на крысах и морских свинках).

Активность сес-бутил-пропилацетамида в отношении купирования эпилептического статуса превосходит таковую у диазепама в плане скорости наступления ответа, его выраженности и влияния на смертность и функциональное состояние животных. При назначении сес-бутил-пропилацетамида (100–174 мг/кг) через 20 и 40 минут от начала развития эпилептического статуса наблюдалась долго сохранявшаяся эффективность (в течение 4–8 часов) в отношении зоман-индуцированного и электрографического эпилептического статуса, сформированного на животных моделях (крысы, морские свинки) [Bialer M. et al., 2013].

Препарат VX-765 является селективным и обратимым ингибитором каспазы-1, направленным на купирование церебрального воспаления. В настоящее время проходит фазу II клинической разработки.

Препарат УКР 3089 является новым тетразол-дериватным веществом с одним хиральным центром. Проявляет активность в отношении широкого спектра экспериментальных моделей эпилепсии. В настоящее время препарат находится во второй фазе клинической разработки.

В заключение краткого обзора по механизмам фармакологического действия антиконвульсантов следует еще раз подчеркнуть, что точный механизм действия известен не в полной мере в отношении большинства препаратов, и с течением времени обнаруживаются новые механизмы действия, даже в отношении «старых» препаратов.

Выше (см. гл. 1.4.) отмечалось, что купирование судорожного синдрома при острых отравлениях имеет свои (в отличие от всех прочих судорожных состояний) особенности, обусловленные спецификой химической травмы. Главным отличием является обязательное включение в комплекс лечебных назначений, наряду с противосудорожными средствами, — средств антидотной терапии.

Термин «антидот», как уже подчеркивалось, тождествен термину «этиотропное средство терапии», который применяется при знании непосредственной причины отравления, токсикокинетических и токсикодинамических особенностей яда.

Антидоты представляют собой лекарственные средства, обладающие способностью устранять или ослаблять специфические эффекты ксенобиотика за счет его иммобилизации, уменьшения концентрации или противодействия на уровне эффективных систем.

Применяемые при токсическом судорожном синдроме антидоты нацелены на обезвреживание токсиканта (например, антидоты цианидов), предупреждение или устранение вызываемых им эффектов (например, антидоты фосфорорганических веществ).

Рассмотрим некоторые примеры эффективности комплексного использования антидотов и противосудорожных препаратов, используемых при купировании токсического судорожного синдрома, инициируемого синаптотропными конвульсантами.

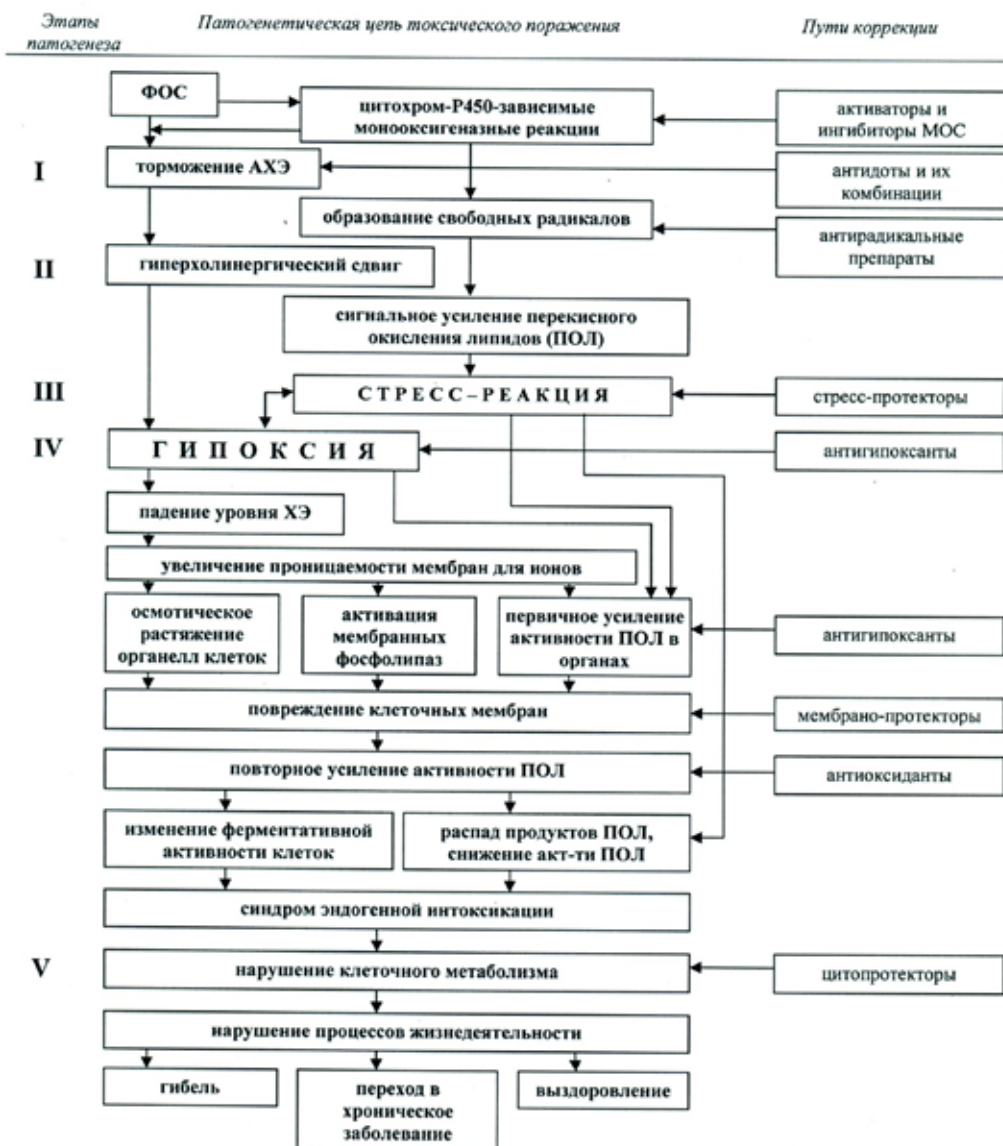


Рисунок 10. Патогенез и основные направления медикаментозной коррекции при острых отравлениях фосфорорганическими веществами

Проявления токсического процесса при отравлении антихолинэстеразными веществами характеризуются антихолинэстеразной, мембранотоксической и прооксидантной активностью с реализацией цитотоксического эффекта, начинающегося с дезорганизации клеточного метаболизма и заканчивающегося гибелью нейронов, гепато- и кардиоцитов, токсикодинамическими реакциями.

Основной принцип лечения при отравлении антихолинэстеразными веществами заключается в комплексном использовании различных методов выведения яда из организма на фоне проведения этиопатогенетической терапии и при необходимости — реанимационных мероприятий.

В связи с тем, что антидоты антихолинэстеразных веществ разрабатывались прежде всего применительно к фосфорорганическим отравляющим веществам (ФОВ), особенности антидотной терапии будут рассмотрены на примере этой группы химических соединений.

Основные направления этиопатогенетической (и симптоматической) терапии, возможные направления медикаментозной профилактики и антидотной терапии поражений ФОВ представлены в табл. 7 и на рис. 10 [Гладких В. Д. и соавт., 2014].

Таблица 7. Основные направления патогенетической и симптоматической терапии отравлений ФОВ

| Основные направления терапии | Группы препаратов |
|---|--|
| Устранение гипоксии, предотвращение и купирование последствий нарушения биоэнергетики | Искусственное дыхание, оксигенотерапия, антигипоксанты, субстраты метаболических процессов и др. |
| Угнетение процессов перекисного окисления липидов | Антиоксиданты |
| Нормализация электролитного обмена | Электролиты (препараты калия) |
| Нормализация гомеостаза внутриклеточного кальция | Блокаторы кальциевых каналов |

| Основные направления терапии | Группы препаратов |
|---|---|
| Защита клеток мозга от повреждения возбуждающими аминокислотами | Антагонисты глутаматных рецепторов |
| Ингибирование синтеза простагландинов | Селективные и неселективные ингибиторы циклооксигеназ |
| Блокада синтеза химического мессенджера – оксида азота (NO) | Селективные ингибиторы нейрональной NO-синтазы, генерирующей образование NO |
| Купирование психических нарушений | Нейролептики, антидепрессанты |
| Купирование судорожного синдрома | Противосудорожные средства |
| Стимуляция дыхания | Дыхательные analeптики |
| Поддержание сердечно-сосудистой деятельности | Сердечные гликозиды, вазотоники и др. |



Рисунок 11. Механизм токсического действия ФОВ и мероприятия интенсивной антидотной терапии

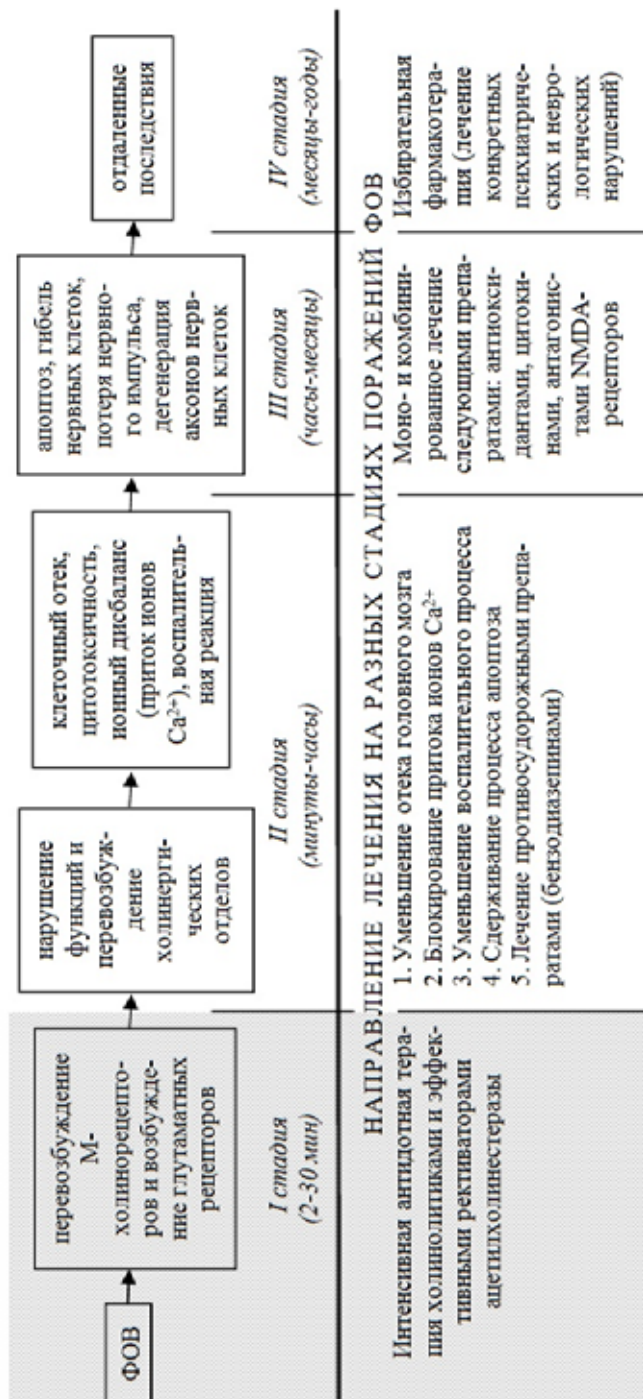


Рисунок 12. Лечебные мероприятия, направленные на предотвращение влияния ФОВ на нейроны головного мозга в зависимости от временных стадий поражения

На практике при лечении и профилактике отравлений ФОВ в качестве средств антидотной терапии используют антихолинергические препараты³⁹ совместно с противосудорожными средствами. Этапность и последовательность их использования отражены в табл. 8 и на рис. 11–12.

Таблица 8. Этапы и последовательность оказания медицинской помощи при поражении ФОВ

| Профилактика | Интенсивная антидотная терапия | Поддерживающая антидотная терапия | Дополнительная терапия |
|--|---|--|--|
| Профилактический прием препарата (не менее чем за час до воздействия ФОВ) | Прием антидотов сразу после воздействия ФОВ | Дальнейший прием антидотов (часы – сутки после воздействия ФОВ) | Борьба с кислородным голоданием (искусственное дыхание, оксигенотерапия) |
| Обратимые конкурентные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (пиридостигмин, галантамин и др.). Генно-инженерные препараты «биоскэвинджеры» («Протексия» и др.) | Холинолитики (атропин, бенактизин и др.). Противосудорожные препараты (диазепам, мидазолам и др.). Реактиваторы ингибированной ацетилхолинэстеразы (оксимы) | Реактиваторы ингибированной ацетилхолинэстеразы (оксимы). Холинолитики (атропин, бенактизин и др.) | Процедура восстановления нарушенных функций внутренних органов |
| | | | Выведение ФОВ из организма (гемодиализ, гемотрансфузия и пр.) |

³⁹ Антихолинергические препараты применяют с целью профилактики и купирования основных симптомов перевозбуждения холинергических отделов нервной системы. Холинолитикам периферического действия отдается предпочтение при использовании в качестве лечебных антидотов; центральным холинолитикам – при создании антидотных рецептур профилактического действия. Это обусловлено тем, что центральные холинолитики обладают более выраженной антидотной активностью при назначении в ранние сроки интоксикации. В то же время отсутствие достаточно четко выраженных периферических проявлений их фармакологического действия в определенной степени ограничивает возможность их использования в качестве средств купирования холинергического синдрома из-за существующей опасности передозировки и развития побочных эффектов в условиях необходимости повторного введения.

Эффективность лечения пораженных ФОВ определяется спецификой проводимых лечебных мероприятий на той или иной стадии поражения.

Однако мероприятия интенсивной терапии острых отравлений по предотвращению неблагоприятных отдаленных последствий максимально эффективны лишь на первых стадиях поражения ФОВ, когда проводится интенсивная антидотная терапия и назначаются противосудорожные препараты, направленные на купирование гиперхолинергического сдвига, а, следовательно, и токсического судорожного синдрома.

Существующая концепция противодействия гиперхолинергическому сдвигу, развивающемуся при острых отравлениях ФОВ, как уже отмечалось, заключается в предварительном введении препарата из группы обратимых ингибиторов холинэстеразы (профилактика поражения) с дальнейшим назначением холинолитиков, реактиваторов ХЭ и противосудорожных средств.

Холинолитики (антихолинергические средства) — физиологические антагонисты ФОВ в холинергических синапсах — являются функциональными антидотами, механизм действия которых обусловлен блокадой холинорецепторов и прерыванием вследствие этого нейромедиаторной функции ацетилхолина. В течение длительного времени препаратом выбора из этой группы лекарственных средств для лечения пораженных ФОВ является атропина сульфат⁴⁰ (цитрат, тартрат) — синтетический аналог алкалоида атропин (*atropine*).

⁴⁰ Будучи М-холинолитиком преимущественно периферического действия, в одинаковой степени специфичным по отношению к М₁-, М₂- и М₃- подтипам мускариновых рецепторов, атропин устраняет такие проявления интоксикации ФОВ, как миоз, бронхоспазм, бронхорея, брадикардия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, гиперсаливация и т.д.

По мнению специалистов наиболее эффективными и перспективными из препаратов этого ряда являются бипириден, скополамин и бенактизин. Карамифен и бенактизин наряду с антихолинергическим действием обладают антиглутаматергическим фармакологическим профилем, обеспечивая защитное действие при поражении ФОВ даже при отложенном введении.

Интенсивная атропинизация назначается всем пораженным в течение первого часа лечения вплоть до купирования всех симптомов мускариноподобного действия ФОВ и появления характерных признаков переатропинизации. Для создания стойкой блокады М-холинореактивных систем на период, необходимый для удаления или разрушения токсиканта (2–4 суток), проводится *поддерживающая атропинизация* за счет введения меньших количеств атропина (во избежание развития холинолитического психоза при передозировке).

Устранение или уменьшение эффектов раздражения холинергических структур за счет использования холинолитиков, как принцип антидотной терапии отравлений ФОВ, реализован при создании антидотов первой помощи.

В Российской Федерации антидотом первой помощи при поражении ФОВ является *пеликсим* — комплексный препарат на основе холинолитиков центрального и периферического действия, реактиватора холинэстеразы, антиоксиданта и других компонентов. Производится в виде шприц-тюбика объемом 1,0 мл для внутримышечного введения. Возможно повторное введение антидота, но не ранее, чем через 30 минут после первой инъекции. Максимальная суточная доза — до 2 мл.

Реактиваторы холинэстеразы являются биохимическими антидотами, ускоряющими процесс восстановления каталитической активности ацетилхолинэстеразы, ингибированной антихолинергическими веществами. К ним относятся химические соединения, содержащие оксимную группировку (=N-OH), обеспечивающую взаимодействие с атомом фосфора в молекулах токсиканта или фосфорилированном ферменте⁴¹.

В перспективных схемах лечения пораженных ФОВ атропин может быть заменен пентифином — центральным М- и Н-холиноблокатором с высоким сродством к М₁- и М₄- подтипам холинорецепторов, защитный эффект которого в эксперименте намного превышает защитный эффект атропина [Колбасов С. Е. и соавт., 2010].

⁴¹ Принцип реактивации заключается в том, что достаточно сильный реагент, каким является оксим, разрушает химическую связь между антихолинэстеразным

Суммарный антидотный эффект оксимов обусловлен их влиянием на синаптические процессы, связанные с реактивацией холинэстеразы, и воздействием на пре- и постсинаптический аппарат холинореактивных структур⁴².

В Российской Федерации в настоящее время в клинической практике применяется отечественный реактиватор холинэстеразы второго поколения — карбоксим в виде 15 %-го раствора для внутримышечного введения рекомендован в качестве антидота неотложной помощи при острых отравлениях ФОВ.

Обратимые ингибиторы холинэстеразы (соединения, по химическому строению относящиеся к классу карбаматов) являются биохимическими антагонистами, «экранирующими» активный центр холинэстеразы от необратимого ингибирования ФОВ. Превентивный защитный эффект препаратов обусловлен тем, что активные центры фермента в момент воздействия токсиканта защищены карбаматом; в дальнейшем ФОВ разрушается в организме, а антидот «покидает» активный центр фермента, восстанавливая его активность⁴³.

ядом и ферментом. В результате нуклеофильной атаки оксимной группы на фосфорилированный энзим происходит разрыв эфирно-фосфорных связей между атомом фосфора токсиканта и атомом кислорода оксигруппы серина активного центра холинэстеразы с образованием фосфорилированного оксима и свободного энзима. Образовавшийся фосфорилированный оксим разрушается в организме.

⁴² Помимо способности к дефосфорилированию холинэстеразы и восстановлению ее активности, фармакологический профиль оксимов включает: разрушение токсиканта при непосредственном взаимодействии с ним; уменьшение синтеза и гидролиз ацетилхолина; потенцирование действия холинолитиков за счет М — и Н-холинолитической активности, десенсибилизацию холинорецепторов и восстановление их функциональной активности; деблокаду нервно-мышечной проводимости, ганглиоблокирующее действие и др. В спектре фармакологического действия реактиваторов ХЭ немаловажное значение имеют и метаболические механизмы, связанные с процессами восстановления углеводного обмена, нормализации содержания никотинамидных коферментов, восстановления активности других (помимо холинэстераз) серинсодержащих ферментов и пр.

⁴³ Из специальных средств медицинской защиты, предназначенных для предупреждения поражений ФОВ, в Российской Федерации рекомендован к использо-

Антиконвульсанты не являются антидотами ФОВ в собственном смысле этого слова, а относятся к средствам симптоматической терапии, направленной на купирование судорожной активности.

Для купирования токсического судорожного синдрома, инициируемого антихолинэстеразными веществами, используются прежде всего неконкурентные в отношении γ -аминомасляной кислоты эфффекторы ГАМК_A-рецепторно-канального комплекса (ГАМК_A-РКК): бензодиазепины и барбитураты. С учетом особенностей механизма действия и спектра физиологической активности бензодиазепинов, они рассматриваются в качестве базовых препаратов рациональной политерапии судорожного синдрома (см. гл. 1.4).

К настоящему времени синтезировано и исследовано более двух тысяч бензодиазепинов, из них к препаратам выбора отнесены соединения с оптимальными фармакокинетическими характеристиками и селективной противосудорожной активностью (диазепам, феназепам, алпразолам, триазолам, клоназепам, лоразепам, мидазолам и др.)⁴⁴.

Существенной особенностью препаратов этой группы является потенцирование эфффектов как холинолитиков, так и реактиваторов холинэстеразы.

Основным антиконвульсантом при отравлении ФОВ во многих государствах мира (в том числе и в России) является диазепам

ванию пероральный *профилактический антидот (препарат П-10М)*, являющийся многокомпонентной композицией на основе холинолитика фторацизина и обратимых ингибиторов холинэстеразы.

⁴⁴ Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что из антиконвульсантов наиболее эфффективным при купировании токсического судорожного синдрома, индуцируемого антихолинэргическими веществами, в настоящее время является *мидазолам*. Мидазолам эфффективен при различных путях введения (внутримышечном, интраназальном и сублингвальном), его противосудорожное действие проявляется быстрее [Гладких В. Д. и соавт., 2014].

(7-хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он), относящийся к транквилизаторам длительного действия. В нашей стране диазепам (сибазон) выпускается в виде 1%-го раствора для инъекций (ампулы по 2 мл)⁴⁵.

Для купирования судорог, развивающихся при отравлении ФОС, диазепам вводят внутримышечно в дозе 2–4 мл; при необходимости возможно повторное введение препарата каждые 3–4 часа.

Ниже в качестве иллюстрации приведены выписки из историй болезни, иллюстрирующие эффективность применения атропина и антидотов фосфорорганических веществ при лечении отравлений ФОВ различной степени тяжести.

Клинический случай 1 (по D. Grob, 1956)

Мужчина 30 лет. Через 1,5 часа после перкутанного воздействия жидкого зарина появились фибрилляция, капли пота, спастические мышечные боли в области обеих ног. Часом позже потоотделение усилилось, появились боли во всем теле, головокружение и спазмы в области живота. Артериальное давление повысилось от 115/80

⁴⁵ После внутримышечного введения препарат абсорбируется не полностью и неравномерно, максимальная концентрация достигается через 60 минут. После внутривенного введения у взрослых максимальная концентрация достигается через 15 минут и зависит от дозы. Быстро распределяется в тканях органов, прежде всего в головном мозге и печени, проходит через плацентарный и гемато-энцефалический барьер. Биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов: N-диметил-диазепама (50%), темазепама, оксазепама. N-диметил-диазепам кумулируется в головном мозге, обеспечивая длительное и выраженное противосудорожное действие. Гидроксилированные и диметилированные метаболиты диазепама связываются с глюкуроновой и желчными кислотами, выводятся в основном почками. Диазепам относится к транквилизаторам длительного действия, период полувыведения при внутривенном введении составляет 32 часа, период полувыведения N-диметилдиазепама — 50–100 часов, полный почечный клиренс — 20–33 мл/мин.

до 150/100 мм рт. ст. В момент возникновения признаков интоксикации активность холинэстеразы плазмы и эритроцитов была угнетена соответственно до 12 % и 8 % от нормы.

Диагноз — бронхоспастическая форма перкутанного поражения ФОВ.

Пострадавшему внутримышечно введен 1 мг атропина, после чего в течение часа у него отмечалось уменьшение потоотделения и ослабление спастических болей в животе.

Через четыре часа после поражения появилась умеренная тошнота, слабость; потоотделение усилилось, отмечались распространенные мышечные подергивания и умеренные боли в животе; появилось чувство страха, беспокойство, головокружение, выраженная одышка, стеснение в груди. Жизненная емкость легких снижена на 50%. При аускультации легких хрипы не выслушивались. Максимальные по тяжести симптомы интоксикации отмечались в интервале между пятью и девятью часами от момента поражения.

Через 5, 6, 7, 10 и 13 часов после отравления пострадавшему внутримышечно вводили атропин в дозе по 1 мг. После каждой инъекции примерно в течение часа наблюдалось умеренное ослабление симптомов интоксикации со стороны желудочно-кишечного тракта. Признаков атропинизации не отмечено, за исключением легкой быстро проходящей сухости слизистой оболочки рта после трех последних введений атропина. Ночью пострадавший плохо спал, страдал от кошмарных сновидений.

Симптомы интоксикации исчезали постепенно, и через 19 часов после поражения отмечались только явления астенизации. Спустя 21, 28, 31 и 52 часа, а также на четвертый день после поражения отмечались кратковременные рецидивы симптомов интоксикации.

После пятого дня симптомов отравления и остаточных явлений не было. Активность фермента до исходного уровня восстановилась за три недели в плазме и за три месяца — в эритроцитах.

Клинический случай 2 (по D. Grob, 1956)

Мужчина 38 лет. В течение первых десяти минут после перорального приема водного раствора зарина появились тошнота, рвота, спастические боли в животе, профузный пот, парестезии в нижних конечностях; появились бронхорея и приступы удушья (выдох продолжительный, длящийся от 10 до 15 секунд, вдох короткий по 0,5 секунды). Через 15 минут начались клонико-тонические судороги, появился цианоз, зафиксирована остановка дыхания. Активность холинэстеразы плазмы — 8%, в эритроцитах — 0.

Диагноз — генерализованная форма энтерального поражения ФОВ.

Лечение — перевод на искусственное дыхание и атропинизация (введено 5 мг внутривенно и 4 мг внутримышечно в течение шести часов после начала интоксикации; в дальнейшем 1 мг атропина вводили внутримышечно каждые три часа в течение 36 часов). Признаков атропинизации не было, за исключением быстро проходящей легкой сухости слизистой оболочки рта после нескольких последних введений. В результате проведенного лечения судороги и саливация постепенно прекратились, через 1 час восстановилось дыхание, через 5–6 часов возвратились сознание и речь. На 4–6 день больной заторможен, апатичный, часто впадает в сон; патологическая электроэнцефалограмма — в течение шести дней. Нормализация холинэстеразы в плазме — через четыре недели, в эритроцитах — через 12 недель.

В качестве комментария к первым двум случаям острого отравления ФОВ (перкутанное поражение средней степени и энтеральное поражение тяжелой степени тяжести) следует отметить, что клинические проявления судорожной активности (миоклонии в первом случае и генерализованные клонико-тонические судороги, — во втором) достаточно эффективно купировались посредством атропина, который в те годы

являлся по сути дела основным лекарственным препаратом⁴⁶, используемым при острых отравлениях фосфоорганическими веществами.

Не касаясь особенностей клинических проявлений токсического процесса и различия эффективности антидотной терапии при острых отравлениях различными структурными типами фосфоорганических соединений, следует еще раз отметить, что антидотная терапия наиболее эффективна при раннем назначении. Смертельные исходы относятся, прежде всего к случаям с поздним назначением антидотов, таким как, например, классический клинический случай отравления паратионом.

Клинический случай 3 (по D. Grob et al., 1950)

У мужчины 35 лет, после продолжительной работы с жидким паратионом внезапно развились симптомы отравления (тошнота, рвота, тенезмы, непроизвольная дефекация), указывающие на преимущественно энтеральное поражение. Через полчаса к этим явлениям присоединились профузное потоотделение, головная боль, потемнение в глазах, беспокойство, мышечные подергивания языка и век. Через 2 часа после начала симптоматики больной самостоятельно обратился в больницу.

Данные осмотра: больной возбужден, вздрагивает. Профузный пот, сильная саливация. Речь затруднена, но хорошо ориентируется в обстановке. Выраженный миоз. Дыхание: 16 в мин; в легких изменений нет; сердце в пределах нормы; пульс — 92 в мин; АД — 152 и 126 мм рт. ст. Вскоре развились генерализованные судороги. Через 40 минут после госпитализации больной впал в коматозное состояние, болевые и сухожильные рефлексy исчезли.

⁴⁶ Бензодиазепины будут синтезированы лишь в конце 50-х г.г. и в клиническую практику войдут в начале 60-х (хлордиазепоксид под торговой маркой «Либриум» с 1960 г; диазепам под торговой маркой «Валиум» — с 1963 г.).

Приступы судорог, чередующиеся с чейн-стоксовым дыханием. АД — 186 и 100 мм рт. ст. Частые позывы к дефекации и мочеиспусканию. Рвотные массы жидкие с запахом паратиона.

Атропинизация привела к ослаблению секреторных эффектов, но не купировала судорожные пароксизмы. Кураре ослабил, но не прекратил судороги.

После некоторого улучшения (больной пришел в сознание) состояние резко ухудшилось и больной скончался через 10 часов 15 минут после появления первых признаков отравления.

Несмотря на определенный прогресс, достигнутый за полвека в терапии острых отравлений фосфорорганическими веществами, проблема изыскания более эффективных средств профилактики и лечения интоксикаций этими веществами относится к важным задачам клинической фармакологии и токсикологии. Это обусловлено тем, что в ряде случаев развиваются фармакорезистентные формы острых отравлений, в том числе и фармакорезистентные формы токсического судорожного синдрома [Элленхорн М. Дж., 2003; Зенков Л. Р. и соавт., 2002; Карлов В. А., 2003].

Это относится, прежде всего, к неконкурентным ГАМК-антагонистам⁴⁷. Неконкурентный антагонизм по отношению к ГАМК проявляют и эффекторы, блокирующие завершающие внешние топологические элементы ГАМК-зависимой мембраны (хлор-ионофоры): пикроток-

⁴⁷ Как уже отмечалось, ГАМК-зависимая мембрана представляет собой сложный по топологии мембранный блок, внешними структурными элементами которого являются рецептор ГАМК и аллостерически связанные с ним сайты конвульсантов и депрессантов. Эффекторы сайтов аллостерической модуляции являются неконкурентными по отношению к ГАМК (рис. 3). Такими неконкурентными в отношении к ГАМК эффекторами ГАМК_A-РКК являются, в частности, химические соединения, взаимодействующие с участками связывания БД, барбитуратов, стероидов и пикротоксина. Характерно, что в зависимости от структурных особенностей, они, так же, как и конкурентные эффекторы ГАМК, могут проявлять как депрессантное (барбитураты, бензодиазепины), так и возбуждающее действие (см. гл. 1.2).

син; хлорорганические пестициды (линдан, токсафен, алдрин и др.), пиретроиды (циперметрин, дельтаметрин, фенвалерат и др.); тремогенные микотоксины; фармакологические препараты (пенициллин, бемеград, фуросемид, аминазин и др); пентилентетразол; тетраметилendisulfотетрамин; 2,6,7-триоксабицикло[2.2.2.]октаны (бициклофосфаты, бициклофосфотионаты, бициклоортобензоаты, бициклоортокарбоксилаты); соединения норборнановой структуры и пр.

Блокаторы ГАМК-зависимых ХИК объединяют ряд общих свойств: антагонизм в отношении электрофизиологических эффектов ГАМК на мембране; способность к связыванию специфических лигандов хлор-инофора (^3H -ТВОВ и ^{35}S -ТВПС); ингибирование ГАМК-индуцированного захвата радиоактивного хлора; выраженная судорожная активность. Они не оказывают прямого ингибирующего влияния на ферменты синтеза и распада ГАМК, не воздействуют на «неспецифические» для них рецепторы (дофаминовые, серотониновые, гистаминовые, норадреналиновые и холинорецепторы), но в определенной степени влияют на адренергические, холинергические, дофаминергические, гистаминергические, серотонинергические и опиатные нейротрансмиттерные системы.

При остром отравлении блокаторами ГАМК-зависимых ХИК, наряду с судорожным синдромом отмечаются синдромы нарушения дыхания (циклический синдром апноэ-гипервентиляции), гомеостаза (метаболический ацидоз, гипертермия) и гемостаза (ДВС-синдром); кардиоваскулярный синдром (аритмия, артериальная гипер- и гипотензия) и синдром нарушения сознания (возбуждение, кома); угнетение неспецифической резистентности и иммунной системы [Гладких В.Д. и соавт., 2007].

Основной принцип лечения токсического судорожного синдрома, как уже отмечалось, заключается в комплексном использовании средств этиопатогенетической терапии (антидотов) и противосудорожных средств. Однако в рассматриваемом случае, выступающие в роли потенциальных антидотов неконкурентные ГАМК-агонисты (бензодиазепины и производные барбитуровой кислоты), являются

одновременно и широко используемыми в клинической практике антиконвульсантами, противосудорожная активность которых в отношении ГАМК-антагонистов крайне мала [Гладких В. Д. и соавт., 2013].

Опыт лечения острых интоксикаций блокаторами ГАМК-зависимых хлор-ионофоров у людей показывает, что в условиях развившегося эпилептического статуса противосудорожные препараты как первой (бензодиазепины, барбитураты), так и второй очереди (фенитоин) оказываются малоэффективными, и зачастую единственным средством купирования судорог является общая анестезия, либо интубация и применение миорелаксантов в соответствии с протоколами купирования рефрактерного эписатуса (табл. 9).

Таблица 9. Вариант терапии эписатуса (по Chen J.W.Y., Wasterlain., 2006)

| Угрожающий эписатус | | Установившийся эписатус | | Рефрактерный эписатус | |
|-----------------------------------|--|-------------------------------|---|--|--|
| 5 минут | 30 минут | | | | |
| Догоспитальный этап | Отделение неотложной помощи | | | Отделение реанимации и интенсивной терапии | |
| диазепам ректальный гель 10–20 мг | мидазолам 2 мг болюсно в/в, 0,5 мг/кг/ч | плюс фенитоин в/в 10–20 мг/кг | плюс вальпроат в/в 40–60 мг/кг, 3 мг/кг/мин | пропофол нагрузочная доза 2–5 мг/кг, инфузия 2–10 мг/кг/ч | кетамин болюсно 1–5 мг/кг, инфузия 0,01–0,05 мг/кг/ч |
| или лоразепам 2 мг в/в двукратно | или лоразепам до 1 мг/кг в/в | | | или мидазолам нагрузочная доза 2 мг/кг, инфузия 1–2 мг/кг/ч | другие препараты |
| или диазепам 5 мг в/в двукратно | или диазепам до 4 мг/кг в/в | | | или пентобарбитал нагрузочная доза 10 мг/кг, инфузия 0,5–2 мг/кг/ч | |
| | Мониторирование ЭЭГ и показателей витальных функций, интубация, поддержка жизненно важных функций дыхания и кровообращения | | | | |

Это обстоятельство обусловлено формированием фармакорезистентного самоподдерживающегося эпистатуса, в основе которого лежат патологические механизмы, обусловленные дисбалансом возбуждающих и тормозных аминокислот.

Как уже отмечалось выше, при экспериментальной интоксикации неконкурентными ГАМК-антагонистами клонические судороги могут длиться несколько часов и даже суток. При этом даже электрофизиологические судороги без клинических проявлений способны инициировать гибель нейронов. При этом клеточная смерть обусловлена чрезмерной залповой активностью и происходит по эксайтотоксическим механизмам [Гладких В. Д. и соавт., 2007].

Исследования процессов, лежащих в основе длительной судорожной активности, привели к формированию представлений о самоподдерживающемся эпистатусе, временные границы которого превосходят время действия инициируемого агента.

Экспериментальные модели самоподдерживающегося эпистатуса включают как электростимуляцию различных структур мозга, так и введение хемоконвульсантов.

Судорожная активность вызывает динамически обусловленные физиолого-биохимические изменения в ЦНС.

В первые секунды происходит фосфолирование белков, работа ионных каналов, выброс нейромедиаторов и десенситизация рецепторов.

В рамках временного интервала «секунд — минут» адаптация опосредуется так называемым «траффиком» рецепторов. Задолго до развития изменений в экспрессии генов, существующие рецепторы могут перемещаться с поверхности синаптической мембраны в эндосомы, либо наоборот мобилизуются из мест хранения на поверхность синаптической мембраны. Так на литий-пилокарпиновой модели было обнаружено снижение числа ГАМК_A-рецепторов на синапсах в гиппокампе [Naylor D. E. et al., 2005] и повышение числа AMPA- и NMDA-рецепторов на синапсах гранулярных клеток *dentate gyrus* [Wasterlain C. G. et al., 2002] через 1 час после начала эпистатуса.

Эндоцитоз ГАМК_A-рецепторов может отчасти объяснить падение тормозного ГАМК-контроля [Naylor D. E. et al., 2005] и прогрессирование фармакорезистентности к бензодиазепинам в процессе развития эпистатуса [Mazarati A. M. et al., 1998].

Во временном промежутке «минут-часов» возникают пластические изменения модулирующих нейропептидов. Эти изменения обычно дезадаптивные, заключающиеся в повышенной экспрессии просудорожных нейропептидов [Naylor D. E. et al., 2005; Liu H. et al., 1999] и снижении тормозных нейропептидов [Sloviter R. S., 1987], что способствует сохранению повышенной судорожной готовности.

Позже, «в часы, дни и недели» после судорог наблюдаются долговременные изменения в экспрессии генов, многие из которых являются результатом вызванной судорогами гибели нейронов и реорганизации синаптических связей. Ряд из них являются следствием пластической адаптации к судорожной активности, но поскольку при эпистатусе глубоко нарушается белковый синтез в структурах мозга [Wasterlain C. G., 1974], многие из острых изменений экспрессии не реализуются на уровне синтеза.

Прогрессирующая в процессе эпистатуса фармакорезистентность к действию бензодиазепинов и других антиконвульсантов неоднократно показана на животных моделях [Mazarati A. M. et al., 1998].

Ниже приведены выписки из историй болезни, свидетельствующие о тех сложностях, с которыми сталкиваются клиницисты при купировании фармакорезистентного токсического судорожного синдрома инициируемого неконкурентными ГАМК-антагонистами.

Клинический случай 4 (по Roberts D.M. et al., 2004)

Изначально здоровый 32-летний фермер был доставлен в госпиталь после того, как был обнаружен в бессознательном состоянии

с запахом алкоголя и керосина (рядом с ним была обнаружена банка из-под пестицидов без маркировки). При поступлении наблюдалась рвота. Оценка комы по шкале Глазго составила 3/15. Отмечалась гиперрефлексия и миоклонические судороги верхних конечностей. Генерализованные клонико-тонические судороги развились позже: изначально они длились по 1–3 минуты каждые 5–19 минут, затем длительность судорожных пароксизмов возросла до 20 минут.

Клиническая картина рефрактерного эпилептического статуса и обнаружение бутылки с запахом керосина позволило предположить самоотравление хлорорганическим инсектицидом эндосульфатом, который обычно растворяют в керосине. Последующий хроматографический анализ содержимого бутылки и мочи пациента подтвердил этот диагноз.

Между судорожными приступами пациент был интубирован и получал кислород. Несмотря на интенсивную внутривенную противосудорожную терапию 4 г фенобарбитала (60 мг/кг) и 80 мг диазепама в час судорожные приступы продолжались.

Технические возможности позволили провести биохимические исследования: уровни натрия, калия и глюкозы в плазме на уровне нормы.

Пациент был перемещен в отделение интенсивной терапии, где была проведена инфузия тиопентала с целью контроля эпилептического статуса. Фенитоин и другие общие анестетики были недоступны. Периодически вводился атракурий болюсно для расслабления мышц и минимизации метаболических нарушений, сопутствующих тяжелым судорожным пароксизмам.

В результате проведенного лечения клинические проявления судорожного синдрома были купированы. Отсутствие ЭЭГ не позволило получить электрографического подтверждения купирования эпилептического статуса.

Через 24 часа у пациента произошла остановка сердца и реанимационные мероприятия не имели успеха.

Клинический случай 5 (по Poon et al., 2005)

53-летний изначально здоровый мужчина был обнаружен без сознания в туалете общественной библиотеки. Рядом была обнаружена предсмертная записка и пакет с остатками пищи. Бригада скорой зафиксировала клонико-тонические судороги по дороге в отделение неотложной помощи. После остановки сердца пациент был реанимирован и интубирован.

По прибытии в отделение неотложной помощи оценка сознания по шкале Глазго составила 2/15. У пациента развился эпилептический статус, который контролировался внутривенным введением лоразепама. Физикальное обследование не выявило очаговой неврологической симптоматики. Не было ригидности (мышц), обследование дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной системы не выявило ничего примечательного. По данным ЭКГ — синусовая тахикардия. Рентгенограмма органов грудной клетки и ЭхоКГ были в норме.

Пациент был переведен на дыхание 100 % кислородом. При исследовании выявлен тяжелый метаболический ацидоз. Биохимические показатели функции печени и почек и уровни форменных элементов крови были на уровне нормы.

Через несколько часов после поступления у пациента развилась лихорадка, температура тела повысилась до 40 °С. В дальнейшем — последовало быстрое ухудшение показателей функции печени и почек; фиксировали ДВС-синдром, рабдомиолиз, желудочно-кишечное кровотечение, глубокий шок.

На следующий день после поступления в результате лабораторного анализа в моче, крови и образцах пищи был обнаружен дисульфат тетраазаадамтан (ДСТА). Концентрация ДСТА в крови (133,5 нг/мл) свидетельствовала об отравлении средней степени тяжести.

Была предпринята длительная вено-венозная гемофильтрация, но состояние пациента продолжало ухудшаться; метаболический ацидоз сохранялся, развилась полиорганная недостаточность.

Через два дня после поступления пациент умер. Окончательный диагноз: умышленное отравление ДСТА с целью суицида.

Клинический случай 6 (по Chau C.M. et al., 2005)

38-летний рабочий поступил в отделение неотложной помощи в состоянии эпилептического статуса в январе 2003 года. В анамнезе — эпилепсия, последние 3 месяца противоэпилептические препараты не применял.

Находясь в отделении, пациент испытал приступ генерализованных клонико-тонических судорог длительностью 30 минут. Температура тела — 37 °С, оценка комы по шкале Глазго — 3/15. Ригидности шейных мышц не выявлено; зрачки расширены, на свет реагировали.

Очаговой симптоматики и внешних признаков травмы головы не обнаружено. Пульс регулярный 110 в мин; АД 180 и 100 мм рт. ст., ЭКГ в норме. Оксигенация крови 95 % при дыхании воздухом.

Судороги продолжались после введения 8 мг лоразепама, 10 мг диазепама, 750 мг фенитоина. Пациент был интубирован, обзорная компьютерная томограмма мозга выявила умеренный отек. Лабораторные показатели — на уровне нормы.

Судороги продолжались, несмотря на усиление противосудорожной терапии (мидазолам 14 мг болюсно, затем 10 мг/ч; фенитоин 2000 мг; тиопентал 2000 мг — нагрузочная доза, затем 375 мг/ч). Инфузия кетамина в дозе 120 мг/кг со временем позволила добиться купирования судорог. Тиопентал, мидазолам, кетамин были постепенно отменены после 16-часового периода, свободного от судорожной активности по данным ЭЭГ.

Уточнение анамнеза у родственников позволило предположить факт отравления. В течение 2 дней применялся активированный уголь 50 г каждые 6 часов. Уровни АХЭ, метгемоглобина, свинца и мышьяка в плазме были нормальными (либо отсутствовали).

Скрининг на салицилаты, парацетамол, каннабиноиды был отрицательным.

Пациент был экстубирован на 7-й день. Сознание было спутанным, наблюдались лицевые подергивания. Через неделю после поступления в биосредах организма был выявлен ДСТА. Было произведено внутривенное введение пиридоксина 50 мг ежедневно в течение 5 дней. Серия операций гемоперфузии и гемофильтрации позволили значительно снизить уровень ДСТА в плазме.

Пациент находился в реанимации в течение 16 суток. Через месяц после выписки ментальные функции оценивались как нормальные.

Клинический случай 7 (по Barrueto F., Nelson L.S., Hoffman R.S. et al., 2003)

В мае 2002 года изначально здоровая 15-месячная девочка, проживающая в Нью-Йорке со своей семьей, была обнаружена родителями играющей с белым порошком родентицида, который ее родители привезли из Китая и применяли в помещении. Через 15 минут у ребенка развились генерализованные судороги, и он был перемещен в отделение неотложной помощи.

Несмотря на проводимую агрессивную противосудорожную терапию с применением лоразепама, фенобарбитала, пиридоксина, судорожная активность продолжалась в течение 4 часов, что потребовало проведения интубации.

После трех дней искусственной комы ребенок был успешно реинтубирован, но у него возник множественный неврологический дефицит, включая судороги в форме абсансов и слепоту, вероятно, коркового генеза.

Длительное ЭЭГ-мониторирование выявило наличие множественных эпилептических очагов. Ребенок был выписан из стационара в июне.

Перевод надписей на упаковке родентицида не пролил свет на его состав. Поиск в базе данных Национального центра по контролю за отравлениями в Китае позволил предположить наличие в составе родентицида следующих компонентов: натрия монофтороацетат, фторацетамид, ДСТА, стрихнин. Однако, лабораторный анализ не подтвердил наличия перечисленных компонентов, за исключением ДСТА.

При обследовании в ноябре (находился на терапии вальпроевой кислотой по поводу спонтанных судорог) у ребенка отмечалось тяжелое отставание в развитии.

Клинический случай 8 (по Ramaswamy S. et al., 2008)

Изначально здоровая 26-летняя женщина была доставлена в отделение неотложной помощи по поводу эпилептического приступа. Пациентка была немедленно интубирована и судорожный синдром был купирован инфузией диазепама, фенитоина, мидазолама.

По сообщению родственников, она приняла 30–40 мл пропускура (фосфорорганический инсектицид, используемый в быту). В момент осмотра ЧСС — 80 в мин; АД — 140 и 90 мм рт. ст.; зрачки сужены. Был поставлен диагноз: отравление фосфорорганическими соединениями.

Назначено соответствующее лечение: атропин под контролем ЧСС, секреции и размера зрачков. Через час у пациентки развилась гипотензия, для купирования которой назначена инфузионная терапия, норадреналин и дофамин. Больная была переведена в палату интенсивной терапии на ИВЛ и дальнейшего лечения, где была катетеризована центральная вена и артерия. Продолжалась инфузия атропина (под контролем тех же показателей) и мидазолама (2–4 мг/ч). САД упало до 70; ЧСС поднялось до 180 (синусовая тахикардия), несмотря на адекватную инфузию жидкостей (под контролем ЦВД)

и инотропную поддержку (дофамин, адреналин, норадреналин). Еще через час была получена моча черного цвета; отмечалось снижение уровня гемоглобина в крови, что указывало на внутрисосудистый гемолиз. Диагноз был подтвержден анализом уровня гемоглобина в плазме и моче.

Далее у пациентки развилось множественное кровотечение из носа, мест установки катетеров и эндотрахеальной трубки; параметры свертывающей системы были значительно снижены. Диурез составлял 0,75–1,0 мл/кг/ч. Рентгенограмма легких выявила двусторонний инфильтрат, что могло указывать на отек легких. Уровень тромбоцитов не был исследован из-за отсутствия технической возможности.

У пациентки развился тяжелый метаболический ацидоз и гиперкалиемия, для коррекции которых применялись глюкоза-инсулин, бикарбонат натрия, хлорид кальция. Несмотря на введение шести доз свежезамороженной плазмы и двух доз тромбоцитарной массы, кровотечение продолжалось.

Когда запросили у родственников бутылку из-под яда, те принесли пустую бутылку из-под эндосульфана.

Через 13 часов после отравления развилась фибрилляция желудочков, реанимация успеха не имела. Вскрытие не было произведено из-за несогласия родственников.

В качестве комментария к рассмотренным клиническим случаям следует добавить, что в ряде случаев острых отравлений неконкурентными ГАМК-антагонистами введение в контролируемую искусственную кому позволяет купировать клинические и электрофизиологические судороги и сохранить жизнь отравленным. Те же клинические примеры свидетельствуют, что осложнения вносят значительный вклад в морбидность и летальность, то есть распознавание и коррекция осложнений является не менее важной задачей, чем противосудорожная терапия эпистатуса. Значительные слож-

ности представляет дифференциальная диагностика токсического судорожного синдрома, инициируемого неконкурентными ГАМК-антагонистами.

Последнее обстоятельство обусловлено тем, что острые отравления пестицидами и родентицидами, механизм действия которых обусловлен ингибированием ГАМК_A-рецепторов, актуальны для стран Юго-Восточной Азии, а не Европы и Америки, где применение ДСТА, эндосульфана и подобных препаратов запрещено.

Следующие несколько примеров демонстрируют эпидемиологию умышленных и неумышленных отравлений эндосульфаном и ДСТА:

А) Эндосульфан редко упоминается среди причин эпистатуса. Это может быть связано с относительно низкой частотой случаев отравления эндосульфаном в западной популяции. Однако, вызванный пестицидами рефрактерный эпистатус (РЭС), редко встречающийся в западных странах, является довольно распространенным в развивающихся странах.

В период 1993–1998 гг. в центральном госпитале Шри-Ланки зарегистрировано 120 случаев смертельного самоотравления эндосульфаном, сопровождавшихся развитием РЭС.

В Шри-Ланке с 1998 года эндосульфан был запрещен в законодательном порядке, что привело к значительному снижению РЭС-ассоциированных смертей в северо-центральной области страны. К сожалению, случаи смертельных РЭС, связанных с хлорорганическими пестицидами, продолжают иметь место в других странах региона [цит. по Roberts D. M. et al., 2004)].

Б) ДСТА запрещен в Китае с 1984 года из-за высокой токсичности для человека, но по-прежнему рассматривается как эффективный родентицид, остается доступен во многих регионах и является причиной единичных и групповых случаев отравлений.

В июле 1991 г. массовое отравление возникло в провинции Хейбей в Китае, где 78 человек были намеренно отравлены рисом, содержащим ДСТА.

В сентябре 2002 г. в пригороде Нанджинг Сити приблизительно 400 человек были умышленно отравлены ДСТА-содержащей пищей, 38 умерло. Также в течение 2002 г. в Хуангпу провинции Гуандун 70 детей-детсадовцев и 2 учителя заболели после употребления в пищу каши, умышленно контаминированной ДСТА.

В сентябре 2003 г. 214 студентов Юзян были отравлены ДСТА-содержащей пищей в студенческом кафетерии, 61 человек был госпитализирован. В октябре 2003 г. 16 человек в провинции Шаньси были госпитализированы по поводу отравления ДСТА. В ноябре 2003 г. 31 человек был отравлен на свадебной церемонии в провинции Джиангсу, 24 заболело, 1 умер. В декабре 2003 г. 76 студентов колледжа в Йижоу Сити были отравлены путем умышленного заражения их завтраков ДСТА.

В апреле 2004 г. в Тонгхуан Сити 74 человека были умышленно отравлены блинами с ДСТА [цит. по Whitlow K. et al., 2005].

Рассмотренные выше сложности, связанные с купированием фармакорезистентных форм токсического судорожного синдрома, ставят в разряд приоритетных проблем экспериментальной терапии и фармакологии разработку антидотов и схем медикаментозной терапии данного вида патологии.

Определенный прогресс нейрохимии, фармакологии, эпилептологии, других базисных и прикладных медико-биологических дисциплин при отработке направлений противосудорожной терапии позволяет задействовать различные звенья патогенеза и саногенеза, оценивать противосудорожную эффективность потенциальных противосудорожных средств и комбинированного использования антиконвульсантов с препаратами адъювантной терапии на адекватных экспериментальных моделях фармакорезистентного судорожного синдрома.

Как уже отмечалось, «точечное» воздействие на определенные структуры мозга пилокарпина, пикротоксина, норборнана и др. конвульсантов и их системное введение формирует фармакорезистентный тонико-клонический эпилептический статус, патогенетически обусловленный нарушением баланса возбуждающих и тормозных процессов на уровне системной организации межнейронной активности, определяющей уровень локальной и общей пространственно-временной синхронизации активности нейронов [Гладких В.Д. и соавт., 2007].

Отмечалось также, что первичное нарушение тормозных процессов в ЦНС приводит к развитию фармакорезистентного генерализованного эпилептического статуса и токсической ситуации, при которой клиницист и экспериментатор не располагают средствами антидотной терапии в связи с принципиальной невозможностью их разработки.

Восстановление функционирования процессов торможения при отравлении блокаторами ГАМК-зависимых ХИК теоретически возможно, прежде всего, за счет увеличения в синаптической щели ГАМК, либо за счет использования ГАМК-позитивных препаратов (табл. 10).

Таблица 10. Эффективность модуляции ГАМК-ергических синаптических процессов при судорожной форме отравлений блокаторами хлор-ионных каналов

| Модуляция синаптических процессов | Эффективность модуляции (ЗИ) * |
|---|--|
| <p>А) МОНОТЕРАПИЯ</p> <p>Увеличение концентрации ГАМК в синаптическом пространстве: ГАМК, глицин и их производные.</p> <p>Активация биосинтеза ГАМК: пиридоксин и его структурные аналоги.</p> <p>Ингибирование обратного захвата ГАМК: дериваты никотиновой кислоты («тиагабин»).</p> <p>Торможение процессов катаболизма ГАМК:</p> <ul style="list-style-type: none"> – аминоксисуксусная кислота (АОУК); – γ-винил –ГАМК («вигабатрин»); – габакулин; – вальпроаты. <p>ГАМК-позитивные препараты:</p> <ul style="list-style-type: none"> – фенбарбитал (в интервале вводимых доз от 25 до 150 мг/кг); – диазепам (в интервале вводимых доз от 3 до 12 мг/кг) | <p>Отдаление сроков развития судорог и гибели</p> <p>отсутствие эффекта</p> <p>КИТ ~ 1,5</p> <p>КИТ ~ 1,5</p> <p>КИТ ~ 1,5</p> <p>КИТ ~ 1,5</p> <p>КИТ ~ 2</p> <p>КИТ = 1,5–7</p> <p>КИТ = 1,5–4</p> |

| Модуляция синаптических процессов | Эффективность модуляции (ЗИ) * |
|--|--|
| Б) СОВМЕШНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ фенобарбитал (25 мг/кг) + диазепам (3 мг/кг); фенобарбитал (150 мг/кг) + диазепам (10мг/кг); АОУК (50 мг/кг) + диазепам (5 мг/кг); АОУК (50 мг/кг) + фенобарбитал (60 мг/кг); | КИТ= 4,8 КИТ= 9,3 КИТ = 3,5 КИТ = 4 |
| ЗИ* (коэффициент изменения токсичности), отражающий: изменение DL ₅₀ конвульсантов на фоне профилактического введения фарм. препарата. | |

Повышение концентрации ГАМК в синаптическом пространстве возможно за счет модуляции процессов ее биосинтеза, обратного нейронального (и глиального) захвата и катаболизма.

Активация биосинтеза ГАМК достигается посредством пиридоксина и его структурных аналогов (атоксипиримидинов). В связи с интранейрональной локализацией системы биосинтеза ГАМК и высокой пластичностью механизмов регуляции содержания этой кислоты в пресинапсе действие этих препаратов реализуется достаточно медленно [Гладких В. Д., 2005].

Торможение процессов катаболизма ГАМК возможно за счет использования различных ингибиторов ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т): аминоксиуксусной кислоты (АОУК), γ -винил-ГАМК (ви-габатрина), γ -этинил-ГАМК, γ -алленил-ГАМК, γ -ацетилен-ГАМК, габакулина и др. веществ.

Последние, являясь каталитическими ингибиторами (активируются самой ГАМК-Т), представляют наибольший интерес, так как после их введения в течение 3–4 часов отмечается необратимое ингибирование ГАМК-Т и превышение концентрации ГАМК в мозге экспериментальных животных (по сравнению с контролем) в 15–20 раз, сохраняющееся таковым в течение двух суток [Rando R. R. et al., 1976; Lippert B. et al., 1977]. Среди ингибиторов обратного захвата ГАМК определенный интерес представляют, прежде всего, производные

нипекотовой кислоты, в том числе антиэпилептический препарат второго поколения «Тиагабин» («Габитрил»).

Мнения исследователей на возможность модуляции токсичности блокаторов ГАМК-зависимых ХИК посредством изменения концентрации ГАМК в зоне их рецептирования неоднозначны.

Так, E. J. Moody et al., (1991) полагают, что скорость взаимодействия ацилирующих лигандов с белком хлор-ионофора мало зависит от концентрации ГАМК; по мнению G. Maksay et al., (1988), ГАМК тормозит связывание радиоактивно-меченного третбутилбициклофосфотионата (^{35}S -TBPS).

Ряд авторов [Головко А. И. и соавт., 1996] на основании анализа литературных данных и результатов собственных исследований пришли к выводу, что ГАМК в низких концентрациях усиливает рецептирование лиганда хлор-ионного канала, в высоких — тормозит. Так, например, АОУК при профилактическом введении ослабляет токсическое действие пикротоксина, но не норборнана. Ингибитор глутаматдекарбоксилазы 3-меркаптопропионовая кислота (3-МПК), напротив, усиливает токсичность пикротоксина. Что касается норборнана, то при совместном действии с 3-МПК отмечается лишь снижение порога судорожной активности. Это согласуется с данными М. Б. Иванова (1998) о формировании состояния повышенной судорожной готовности к ГАМК-литикам различного механизма действия на фоне введения норборнана и рецепторными механизмами судорожной активности при норборнан-пикротоксиновом киндлинге [Иванов М. Б. и соавт., 2004₆].

Результаты исследования совместного действия обратимых и необратимых блокаторов ХИК с ингибиторами ГДК и ГАМК-Т (соответственно тиосемикарбазидом и гидроксиламином) выявили тенденцию возрастания токсичности ДСТА (в меньшей степени — норборнана) при снижении концентрации ГАМК и уменьшения их токсичности при повышении содержания нейромедиатора [Гладких В. Д. и соавт., 1995].

Использование специфического необратимого ингибитора ГАМК-Т (габакулина в дозе 50 мг/кг, б. мышцы в/брюшинно) на порядок повышает уровень ГАМК в ЦНС, снимая судороги, вызываемые пикротоксином (5 мг/кг подкожно), но не норборнаном. Селективные, необратимые блокаторы ГАМК-Т вигабатрин и S- γ -алленил-ГАМК оказывают защитный эффект при интоксикации пикротоксином и коразолом, однако прямых корреляций между их противосудорожной активностью и повышением концентрации ГАМК в тканях мозга не выявлено [Bernasconi R. et al., 1988; Sarhan S., Casara P. et al., 1991].

Возможно, противосудорожное действие ингибиторов ГАМК-Т при воздействии ГАМК-литиков определяется не только повышением ГАМК в тканях мозга, но и модуляцией других нейромедиаторных систем. Это относится и к вальпроатам, которые помимо ингибирования дегидрогеназы янтарного полуальдегида снижают глутамат-зависимое возбуждение нейронов, блокируют вольтаж зависимые кальциевые и натриевые каналы (см. гл. 2). Кстати, вальпроат натрия оказался наиболее эффективным препаратом рассматриваемого ряда в отношении иницируемой блокаторами ГАМК-зависимых ХИК судорожной активности: защитный индекс (ЗИ) в отношении БЦГ при профилактическом введении б. мышам составил 2,2 [Гладких В. Д. и соавт., 2012].

Повышение концентрации ГАМК в синаптическом пространстве за счет ингибирования ее обратного захвата и катаболизма в большей степени сказывается на токсичности обратимых (по сравнению с необратимыми) блокаторов ГАМК-зависимых ХИК. Противосудорожный эффект ингибиторов реаптейка и деградации ГАМК отмечается преимущественно лишь при их профилактическом введении [Гладких В. Д., 2005].

Следовательно, повышение концентрации ГАМК в синаптическом пространстве можно рассматривать лишь в качестве направления вспомогательной терапии при отравлениях блокаторами ГАМК-зависимых ХИК.

Тем более, что при совместном использовании ГАМК-позитивных препаратов с ингибиторами ГАМК-Т отмечается эффект потенцирования антидотной активности.

Так, при использовании диазепама (ДЗП) и АОУК в качестве средства фармакологической коррекции при отравлении пикротоксином, величины защитных индексов (ЗИ) составили в случаях пикротоксин + АОУК; пикротоксин + ДЗП; пикротоксин + ДЗП + АОУК соответственно 1,5; 2,0; 3,5. При использовании фенобарбитала (ФБ) совместно с АОУК при отравлении норборнаном, ЗИ в 1,3 раза выше, чем при изолированном применении ФБ [Головки А. И. и соавт., 1996].

Проведенный экспериментально-теоретический анализ влияния концентрации ГАМК в пресинаптическом пространстве на токсичность блокаторов ГАМК-зависимых ХИК позволяет полагать, что в качестве противосудорожных средств наибольший интерес представляют тиагабин, хорошо зарекомендовавший себя как противоэпилептическое средство при вторично-генерализованных эпилептиках у больных с трудно-контролируемой эпилепсией, и вальпроаты, являющиеся препаратами первого выбора при генерализованных формах эпилепсии.

ГАМК и ее производные оказались не эффективны при купировании экспериментального судорожного синдрома, инициируемого блокаторами ГАМК-зависимых ХИК [Гладких В. Д., 2005].

По данным М. Б. Иванова и соавт. (2004_г), определенный противосудорожный эффект при интоксикации норборнаном оказывает гамма-оксибутират натрия (500 мг/кг), противосудорожная активность которого объясняется активацией ГАМК_В рецепторов и влиянием на опиатную, дофамин- и глутаматергическую нейромедиаторные системы мозга [Иванов М. Б. и соавт., 2004].

Глицин и его производные (N-ацетилглицин; натриевые, кальциевые, моно-и диэтаноламинные соли N-ацетилглицина), активирующие хлор-ионофоры, как собственно глициновых, так и ГАМК_А — рецепторов, отдавая сроки развития судорог и гибели животных,

не влияли на выживаемость крыс при отравлении обратимыми и необратимыми блокаторами ГАМК-зависимых ХИК [Гладких В. Д., 2005].

В случае использования барбитуратов и бензодиазепинов в определенной степени удастся снизить выраженность токсического действия блокаторов ГАМК-зависимых ХИК. Достаточно выраженный противосудорожный эффект бензодиазепинов и барбитуратов в отношении пикротоксина, коразола, ДСТА, БЦФ-итов и БЦТФ-атов экспериментально показан в многочисленных исследованиях.

Так, в частности J. E. Casida et al. (1976) показали возможность 4-х и 5-кратного увеличения токсодоз (DL_{50}) ряда замещенных БЦФ-атов, -фитов и тионфосфатов в условиях предобработки (5 мин) б. мышей фенобарбиталом (100 мг/г, в/брюшинно). В условиях предобработки (но уже ДЗП 5 мг/кг) продемонстрировано увеличение в 2,3 раза величин DL_{50} для 4-этил-БЦФ-ита [Mattsson H. et al., 1977.— № 268.— P. 52.].

В. Boskovic et al. (1978), оценивая профилактическую эффективность фенобарбитала, барбитала, гексобарбитала, гидроксидона, хлорпромазина, диазепама при отравлении 4-этил — БЦФ-итом, показали, что барбитураты в высоких дозах (1/2–1/5 от DL_{50}) обладают выраженным защитным действием. ЗИ по фенобарбиталу, барбиталу, гексобарбиталу равен соответственно: 7,2; 3,6; 3,0); ЗИ по диазепаму (12,5 мг/кг) — 4,1. Среднеэффективные дозы (DE_{50}), предотвращающие развитие судорог, составили при этом: для фенобарбитала — 32 мг/кг; гексобарбитала — 50 мг/кг; барбитала — 40 мг/кг; диазепама — 2,5 мг/кг (соответственно 1/6; 1/5; 1/7; 1/80 от DL_{50} препаратов).

Результаты наших экспериментов по оценке эффектов совместного действия ГАМК-позитивных препаратов и блокаторов ГАМК-зависимых ХИК также выявили эффект антагонизма. Величины ЗИ по фенобарбиталу, полученные в опытах на б. мышах (б. крысах) при интоксикации 4-изопропил-БЦФ-атом, составили 4,8 (5,3). Это в 1,5 (2,4) раза

больше, чем ЗИ по диазепаму. При снижении дозы вводимых противосудорожных средств отмечалось снижение величин ЗИ. Так, например, в интервале вводимых доз фенобарбитала от 150 до 25 мг/кг величины ЗИ снижались в 3–4 раза.

Выявленные зависимости величин ЗИ от вводимых доз фенобарбитала при интоксикации ДСТА, различными БЦФ-ами, силатранами соответствуют точечным дозозависимым защитным эффектам фенобарбитала, полученным другими авторами. Так, например, ЗИ по фенобарбиталу (40 мг/кг) для пикротоксина, ДСТА, составили ~ 2,0 [Головко и соавт., 1996].

Выраженность антагонизма фенобарбитала и блокаторов ГАМК-зависимых ХИК находится в линейной зависимости от уровня их токсичности. На примере эквитоксичных блокаторов ГАМК-зависимых ХИК (ДСТА и норборнана), различающихся характером связывания со специфическим сайтом ГАМК_A-РКК, показано, что ЗИ в опытах на б. мышах (б. крысах) составлял соответственно 3,3 (4,0) и 2,1, (2,6) по фенобарбиталу.

То есть выраженность антагонизма фенобарбитала и рассматриваемых конвульсантов определяется не только уровнем токсичности, но и характером связывания с соответствующим сайтом рецепторно-канального комплекса. В случае диазепинов таких различий не выявлено; величины ЗИ в опытах на б. мышах (б. крысах) для ДСТА и БЦГ составляют соответственно 1,3 (1,6) и 1,3 (1,4).

Следовательно, в случае необратимых (по сравнению с обратимыми) блокаторов ГАМК-зависимых ХИК защитный эффект барбитуратов и бензодиазепинов выражен в меньшей степени. Для получения необходимого эффекта требуется увеличение дозы и кратности введения препаратов, что само по себе сопровождается развитием побочных эффектов.

С целью увеличения широты терапевтического действия исследуемых ГАМК-позитивных препаратов и оценки возможности повышения их защитного эффекта исследовано комбинированное

действие диазепама и фенобарбитала с блокаторами ХИК. На примере БЦФ-атов [Гладких В. Д., 2005] показано, что величины ЗИ при совместном действии этих агонистов ГАМК в опытах на б. мышах (б. крысах) сопоставимы между собой и равняются 9,3 (11,0). Это в два раза больше, чем при введении фенобарбитала (в дозе 150 мг/кг) и в три-пять раз больше, чем при введении диазепама (в дозе 10 мг/кг) в режиме монотерапии. Снижение дозы фенобарбитала в 3–6 раз (до 50–25 мг/кг) при совместном действии с диазепамом (5–10 мг/кг) также приводит к выраженному эффекту (ЗИ равен 4,8).

Подобные эффекты выявлены А. И. Головки (1996) в отношении ДСТА: коэффициент защиты по фенобарбиталу (60 мг/кг) составил 2; коэффициент защиты по феназепаму (2 мг/кг) — 2,7; их совместное введение за 30 минут до ДСТА повышало коэффициент защиты до 3,6.

Использование барбитуратов и бензодиазепинов (а также их комбинаций) с целью купирования токсического судорожного синдрома, инициируемого блокаторами ГАМК-зависимых ХИК, оказалось менее эффективным по сравнению с их применением в профилактических целях.

Особенно это касается необратимых блокаторов ХИК. Так при введении фенобарбитала, диазепама, феназепама на фоне острого отравления летальными дозами норборнана отмечается увеличение во времени периода интоксикации без снижения летальности животных. Причем бензодиазепины (по сравнению с барбитуратами) в большей степени продлевают время жизни лабораторных животных [Гладких В. Д., 2005].

Проведенный экспериментально-теоретический анализ влияния барбитуратов и бензодиазепинов на течение интоксикации блокаторами ГАМК-зависимых ХИК свидетельствует об ограниченной возможности их использования в качестве средств монотерапии. В то же время бензодиазепины следует рассматривать в качестве базовых препаратов рациональной политерапии.

Учитывая особенности механизма действия, спектр физиологической активности этих транквилизаторов, препаратами выбора следует считать соединения с оптимальными фармакокинетическими характеристиками и селективной противосудорожной активностью.

Определенный прогресс в понимании механизмов функционирования ГАМК_A-РКК, достигнутый в последние годы [Egeberg J. et al., 2002], позволяет ставить вопрос о путях модуляции ГАМК-ергических синаптических процессов посредством использования не только традиционных эффекторов ГАМК_A-РКК (барбитуратов, бензодиазепинов), но и разрабатываемых селективных агонистов ГАМК, воздействующих на определенные подтипы субъединиц рецепторно-канального комплекса. В последнем случае повышается противосудорожная активность и уменьшается вероятность развития побочных эффектов, связанных с седацией, миорелаксацией, когнитивными нарушениями. Так, например, Mc. Kernan et al. (2000), используя подход, базирующийся на селективности фармакологического профиля изоформ ГАМК_A-рецептора, синтезировали бензодиазепиновые анксиолитики (с агонистической активностью $\alpha 2/3$ и антагонистической активностью $\alpha 1/5/6$), лишенные побочных эффектов бензодиазепинов (в качестве сравнения следует отметить, что α -субъединичный изоморфизм диазепам представлен наличием $\alpha 1/2/3/5$) [цит. по Egeberg J. et al., 2002].

Продолжая обсуждение экспериментальных данных, касательно эффективности бензодиазепинов при купировании эпилептического статуса, следует акцентировать внимание на том, что клинический опыт, накопленный в течение десятилетий, показал, что длительные судорожные припадки и эпилептический статус сложнее контролировать бензодиазепинами, чем короткие судорожные припадки.

Эти наблюдения подтверждены результатами предметных исследований [Treiman et al., 1998; Mayer et al., 2002].

Как отмечалось выше (гл. 1.4), у пациентов с длительно продолжающимися судорогами развивается резистентность к бензодиазепи-

нам, и им требуется проведение терапии лекарственными препаратами второй и третьей линии.

Это достаточно важный аспект до конца неисследованной проблемы. На нем целесообразно остановиться подробнее.

Самым общим объяснением снижения эффективности бензодиазепинов является эффект уменьшения плотности бензодиазепиновых рецепторов.

Так у пациентов с формами височной эпилепсии, резистентными к применению лекарственных препаратов, отмечается снижение количества участков связывания с бензодиазепином в гиппокампе, которое не может быть списано на утрату нейронов в склеротических полях [Savic et al., 1988; Hand et al., 1997]. Более того, авторами этих исследований показано, что аффинность мест связывания с бензодиазепином изменилась в некоторых полях, что позволяет говорить о биофизическом изменении типов ГАМК_A-рецепторов, чувствительных к бензодиазепину.

Подобные клинические данные коррелируют с экспериментальными. Так судорожные припадки, индуцированные пилокарпином, приводят к прогрессирующему росту судорожной активности мозговых структур, фиксируемому данными ЭЭГ-исследований [Treiman et al., 1990]. Авторы в своих исследованиях соотнесли временные изменения на ЭЭГ после индуцирования судорожных припадков с эффективностью первого приема диазепама (20 мг/кг): непрерывные судорожные пароксизмы вызывали резкое снижение эффективности препарата спустя 10-15 минут после первого судорожного припадка, который усугублялся в течение следующих 30-180 минут. Эти и подобные эксперименты явно демонстрируют, что непрерывные судорожные припадки у крыс, индуцированные пилокарпином, вызывают прогрессирующее снижение терапевтической эффективности диазепама [Kapur and Macdonald, 1997; Rice and Delorenzo, 1999; Jones et al., 2002; Gao et al., 2007].

Характерно, что частота случаев выживаемости крыс, получавших диазепам, снижается, если препарат применяется после клиническо-

го проявления судорожной активности, по сравнению с субклиническим [Morrisett et al., 1987].

Feng et al. (2008) исследовал гранулярные клетки зубчатой извилины на срезах, взятых у цепенеющих крыс, у которых индуцировали некупируемые препаратами бензодиазепинового ряда пилокарпиновые судороги сразу после первого судорожного припадка («спустя 0 минут»). Амплитуды миниатюрных тормозных постсинаптических токов были меньше, а затухание наступало быстрее по сравнению с контрольными животными, которым проводилась ложная процедура. Амплитуда миниатюрных тормозных постсинаптических токов, полученных в отдельной группе спустя 30 минут после первого судорожного припадка, была такой же, а время затухания больше по сравнению с контрольной группой.

В результате эксперимента не было зарегистрировано отклонения исходной частоты миниатюрных тормозных постсинаптических токов от нормы ни в одной из групп по сравнению с контрольной. Миниатюрные тормозные постсинаптические токи во всех трех группах животных были чувствительны к модулированию диазепамом, а относительное увеличение времени затухания в каждой из групп не отличалось от контрольной группы. Однако относительное увеличение времени затухания было значительно выше в группе «спустя 0 минут» по сравнению с группой «спустя 30 минут».

Эти данные позволили выделить две фазы, обуславливающие снижение терапевтической эффективности диазепамы:

— первая фаза отмечается после первого судорожного припадка и характеризуется снижением числа рецепторов;

— вторая фаза наблюдается в течение следующих 30 минут и характеризуется восстановлением числа рецепторов до контрольного уровня.

Таким образом снижение способности диазепамы удлинять миниатюрные тормозные постсинаптические токи является следствием того, что определенные популяции синаптических рецепторов были

интернализированы и заменены на подтип рецепторов, менее чувствительных к диазепаму.

Несколькими исследовательскими группами проводилось изучение изменения миграции субъединиц ГАМК_A-рецепторов в срезах, полученных спустя 1 час после первого судорожного припадка 5-й стадии, когда уже поведенческие реакции свидетельствовали о развитии резистентности к диазепаму, после чего проводилось расслоение под анестезией галотаном и инкубирование среза в течение 30-60 минут. Данные иммуногистохимического анализа, свидетельствовали о том, что субъединицы $\beta 2/3$ и $\gamma 2$ были интернализированы [Naylor et al., 2005]. Это позднее подтвердилось результатами анализа срезов методом поверхностного биотинилирования [Terunuma et al., 2008; Goodkin et al., 2008].

По результатам анализа также было установлено, что поверхностный уровень субъединиц $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 4$ значительно снижался, а субъединиц $\alpha 5$ и δ повышался [Terunuma et al., 2008]. Механизм интернализации синаптических рецепторов, содержащих субъединицы $\beta 3$ и $\gamma 2$, зависел от фосфорилирования субъединицы $\beta 3$, опосредованного протеинкиназой C, и клатрин-зависимого эндоцитоза, опосредованного белком AP2.

Амплитуды миниатюрных тормозных постсинаптических токов также снижались в поле CA1 и гранулярных клетках зубчатой извилины гиппокампа спустя 1 час после припадка [Goodkin et al., 2008; Terunuma et al., 2008]. В то же время способность диазепама удлинять затухание миниатюрных тормозных постсинаптических токов в гранулярных клетках зубчатой извилины значительно не отличалась от той, которая наблюдалась в контрольной группе [Naylor et al., 2005]. Более того, непрерывные эпилептические припадки снижали частоту миниатюрных тормозных постсинаптических токов в гранулярных клетках зубчатой извилины [Naylor et al., 2005; Goodkin et al., 2008], но не меняли частоту в поле CA1 [Terunuma et al., 2008].

Эти данные подтверждают положение, что непрерывная судорожная активность продолжительностью около часа, достоверно снижает число синаптических ГАМК_A-рецепторов, чувствительных к диазепаму при сопутствующих изменениях в специфических подтипах экстраинаптических рецепторов.

В отличие от выше приведенных данных, полученных по результатам анализа переживающих срезов, данные, полученные спустя 24 часа после непрерывных эпилептических припадков и позднее, отличаются большей вариативностью, возможно, по причине разной разрешенной продолжительности непрерывных эпилептических припадков и того, находились ли спонтанные судорожные припадки под наблюдением непосредственно перед приготовлением ткани.

Тем не менее, мы попытаемся рассмотреть их, чтобы выстроить хронологию краткосрочных и длительных изменений ГАМК_A-рецепторов после судорожных припадков, индуцированных химически.

В механических изолированных зерновидных нейронах зубчатой извилины гиппокампа, полученных спустя 24 часа после непрерывных судорожных припадков индуцированных пилокарпином, наблюдалось снижение уровня иРНК субъединиц $\alpha 1$ и $\beta 1$ при повышении уровня иРНК субъединиц $\alpha 4$, δ и ϵ [Brooks-Kayal et al., 1998]. Изменение экспрессии субъединиц ГАМК_A-рецепторов сохранялось на хронической стадии (в течение 14 месяцев), в клетках также отмечалось значительное снижение чувствительности к золпидему.

По результатам анализа методом гибридизации *in situ* было выявлено, что уровень иРНК субъединицы $\alpha 1$ был снижен в полях СА3 и СА4 спустя 24 часа [Friedman et al., 1994]. Напротив, по результатам ауторадиографического исследования с использованием флумазенила было продемонстрировано повышение связывания во всех полях гиппокампа спустя 24 часа, после чего следовало снижение в некоторых из этих полей, которое сохранялось до хронической фазы [Vivash et al., 2011].

В результате дальнейшего анализа было установлено, что миниатюрные тормозные постсинаптические токи обладали меньшей чув-

ствительностью к модулированию диазепамом спустя 24-48 часов и, в конце концов, полностью утратили чувствительность к препарату спустя 35 месяцев, но миниатюрные тормозные постсинаптические токи в обеих популяциях отличались чувствительностью к модулированию флумазенилом.

На латентном этапе (68 дней) амплитуды миниатюрных тормозных постсинаптических токов в гранулярных клетках зубчатой извилины снижались, но на более поздних стадиях они были больше и не отличались чувствительностью к золпидему [Cohen et al., 2003].

Спустя 4 дня экспрессия субъединицы $\gamma 2$ снижалась, но не значительно, перед тем, как существенно повыситься через 60 дней после непрерывных эпилептических припадков [Peng et al., 2004]. Экспрессия субъединицы $\alpha 4$ также снижалась спустя 4 дня перед тем, как превысить контрольные значения через 30 дней после непрерывных эпилептических припадков.

По результатам дальнейшего анализа было выявлено выраженное резкое изменение экспрессии субъединицы δ : в дендритах гранулярных клеток зубчатой извилины отмечалось снижение; в местной популяции промежуточных нейронов — повышение. Эти изменения связаны с повышенной возбудимостью, что было установлено по результатам стимулирования медиального перфорантного пути.

Также, в механически изолированных нейронах крыс с хронической эпилепсией (продолжительностью ≈ 6 недель) чувствительность к клоназепаму повышалась в гранулярных клетках зубчатой извилины, но снижалась в нейронах поля СА1, в то время как в гранулярных клетках зубчатой извилины чувствительность к золпидему снижалась, что свидетельствует об изменении относительной экспрессии субъединиц α [Gibbs et al., 1997]. В ходе выполнения того же исследования было выявлено повышение значений плотности тока в гранулярных клетках зубчатой извилины, но их снижение в нейронах поля СА1 при повышении значений мощности ГАМК.

Анализ уровня иРНК в хронической фазе (2 месяца) методом гибридации в условиях *in situ* показал, что экспрессия транскриптов $\alpha 2$ и $\alpha 5$ снижалась по всему гиппокампу, в то время как экспрессия субъединицы $\alpha 5$ повышалась в слое гранулярных клеток зубчатой извилины [Rice et al., 1996]. В ходе этого исследования также была выявлена повышенная возбудимость в области поля СА1 при стимуляции коллатералей Шеффера спустя 2 месяца после индуцирования непрерывных эпилептических припадков.

Таким образом были получены доказательства пластичности синаптических и внесинаптических ГАМК_A-рецепторов, сохраняющейся в течение длительного времени после индуцирования непрерывных эпилептических припадков, являющихся одной из причин снижения терапевтической эффективности бензодиазепинов при длительной судорожной активности у пациентов с эпилептическим анамнезом.

При проведении ряда других исследований также использовались условия чрезмерной возбудимости в культурах нейронов и органотипических срезах с целью анализа непосредственных эффектов эпилептиформной активности. Как было показано ранее, ноль- Mg^{2+} -модель продуцирует бензодиазепин-резистентную активность в культурах нейронов [Sombati and Delorenzo, 1995; Deshpande et al., 2007]. Результаты исследований с использованием антител было установлено, что при воздействии в течении более 10 минут повышался уровень интернализации субъединиц $\beta 2/3$ [Goodkin et al., 2005; Goodkin et al., 2007]. При этом отклонения кинетических показателей от нормы и измеримые значения переноса зарядов миниатюрных тормозных постсинаптических токов были зарегистрированы только спустя 23 часа (изменения свойств миниатюрных тормозных постсинаптических токов при воздействии ноль- Mg^{2+} появлялись спустя 1060 минут, однако конкретные значения зарегистрированы не были).

Следует отметить, что метод анализа с использованием антител не объясняет причины изменений уровня инсерции ГАМК_A-рецеп-

торов. Допускается возможность, что ноль- Mg^{2+} увеличивал общий уровень обмена, не меняя фактическое количество поверхностных рецепторов, вот почему отсутствие зарегистрированных функциональных значений в самые ранние моменты времени имеет такое большое значение.

Напротив, неизвестно, отмечается ли отклонение миграции ГАМК_A-рецепторов от нормы в моделях резистентности к бензодиазепину с использованием ноль- Mg^{2+} и 4-аминопиридина при приготовлении органотипических или переживающих срезов [Albus et al., 2008; Wahab et al., 2010]. Так при воздействии N-метил-D-аспартата в высокой концентрации в течение 1 часа отмечалось снижение поверхностного уровня субъединицы γ_2 , но отсутствовало изменение субъединицы δ в органотипических срезах [Goodkin et al., 2008], хотя остается неясным, возникает ли при этом эпилептиформная активность, резистентная к бензодиазепинам.

В ряде исследований использовались методы отслеживания отдельных частиц для оценки поведения ГАМК_A-рецепторов в условиях чрезмерного возбуждения в культурах нейронов.

Воздействие 4-аминопиридина повышало латеральную мобильность эндогенных ГАМК_A-рецепторов спустя всего лишь 3 минуты и снижало иммуноокрашенный размер ГАМК_A-кластеров [Bannai et al., 2009].

Эти данные подтверждены результатами электрофизиологического анализа, в ходе которого чрезмерное возбуждение индуцировалось инъекцией прямого тока и снижало амплитуды миниатюрных тормозных постсинаптических токов. Неясно, провоцируют ли эти условия диазепам-резистентную активность, хотя можно прогнозировать, что такие эффекты способны снижать ингибирующую активность диазепамов.

В другой группе было установлено, что применение 4-аминопиридина повышало латеральную диффузию рецепторов, содержащих γ_2 , не позднее, чем по прошествии 2,5 минут, что соотносится со снижением числа иммуноокрашенных кластеров ГАМКА [Niwa et al., 2012].

В ходе опытов с проведением отслеживания при использовании глутамата или N-метил-D-аспартата также было продемонстрировано, что ГАМК_A-рецепторы становятся более мобильными на временном отрезке продолжительностью 10 минут [Muir et al., 2010; Niwa et al., 2012]. Опять же, это не доказывает, что в рассмотренных условиях происходит снижение ингибирующей активности диазепамов. Тем не менее, результаты выполненных исследований, проводившихся методом отслеживания отдельных частиц [Smith et al., 2012], позволяют предположить, что ГАМК_A-рецепторы обладают повышенной способностью мигрировать с дальнейшей интернализацией в условиях эпилептогенеза.

Как уже отмечалось выше (см. гл. 1.2), гиперполяризующий эффект ГАМК_A-опосредованных токов во многом обусловлен гомеостазом ионов хлора и функцией коотранспортера хлорида калия-2 (KCC₂)⁴⁸.

При снижении активности KCC₂ и нарушении гомеостаза хлор-ионов эффективность противосудорожных препаратов теоретически тоже должна меняться. В действительности, было установлено, что градиент ионов Cl⁻ оказывает значительное влияние на эффективность модуляторов ГАМК_A [Staley, 1992]. В ходе этого исследования использовался метод локальной фиксации потенциала на целой клетке, который требует обратного потенциала ГАМК_A-опосредованных токов (ЕГАМК), и поэтому исследование изменений эндогенных градиентов ионов Cl⁻ в патофизиологических условиях не проводилось. Следует также отметить, что в ходе этого исследования высокая межклеточная концентрация хлор-ионов снижала ингибирующую эффективность флунитразепама и пентобарбитала. В то время как рефрактерные непрерывные эпилептические припадки, по определе-

⁴⁸ KCC₂ входит в небольшое семейство коотранспортеров катионов и хлора (SLC12), четыре из которых (KCC₁₋₄) зависимы от калия и опосредуют вытеснение K-Cl [Alexander et al., 2011].

нию, плохо реагируют на применение препаратов бензодиазепинового ряда, обладая чувствительностью к анестезирующим препаратам (пентобарбиталу и пропофолу) [Shorvon S., 2011].

Тем не менее, эти данные имеют определенное значение для понимания механизмов, лежащих в основе снижения эффективности препаратов бензодиазепинового ряда при непрерывных эпилептических припадках.

В аспекте рассматриваемой проблемы определенный интерес представляют данные, характеризующие изменение коотранспортеров катионов и хлора у пациентов с хронической эпилепсией [Payne et al., 2003; Kahle et al., 2008; Blaesse et al., 2009; Loscher et al., 2012].

Оказалось, что у пациентов с эпилепсией височной доли функция KCC_2 снижена [Palma et al., 2006; Munoz et al., 2007; Eichler et al., 2008]. В подгруппах нейронов в основании резецированной эпителиальной ткани головного мозга человека наблюдаются деполяризующие реакции на ГАМК [Cohen et al., 2002], что приписывается сниженной экспрессии KCC_2 [Huberfeld et al., 2007].

В эксперименте на половозрелых грызунах были зарегистрированы случаи нарушения экспрессии котранспортера катионов и хлора и (или) гомеостаза Cl^- после судорожных припадков, индуцированных химически [Loscher et al., 2012].

Непрерывные эпилептические припадки, индуцированные пилоткарпином, сохранялись в течение часа после первого судорожного припадка 5-й стадии, и приводили к выраженному снижению поверхностного и общего уровня KCC_2 в гиппокампе по прошествии первого часа припадков при сопутствующем усилении фосфорилирования тирозина остатков KCC_2 Y903 и Y1087 [Lee et al., 2010]. Блокирование всех видов тирозин-зависимого фосфорилирования в культурах нейронов снижало поверхностную активность и образование кластеров KCC_2 , не меняя поверхностный или общий уровень белка [Watanabe et al., 2009], указывая на важность динамического регулирования функциональной активности на поверхности клеток.

Действительно, KCC_2 и $NKCC_1$ динамически регулируются фосфорилированием. Эти процессы могут быстро оказывать эффекты на гомеостаз анионов хлора, который может быть либо транзиторным, либо устойчивым [Kahle et al., 2010; Chamma et al., 2012].

Что касается моделей непрерывных эпилептических припадков, индуцированных химически, то в литературе существует некоторое разногласие касательно временных интервалов, превышающих 1 час после индуцирования непрерывных эпилептических припадков.

Непрерывные эпилептические припадки, индуцированные каина-том, у мышей приводили к выраженному повышению общего уровня белка KCC_2 за 2, 6 и 24 часа до возвращения к базальному уровню в гиппокампе спустя 48 часов [Shin et al., 2012]. В ходе этого исследования также было выявлено небольшое снижение экспрессии $NKCC_1$ спустя 6 часов.

Непрерывные эпилептические припадки, индуцированные пилокарпином, приводили к транзиторному повышению уровня иРНК KCC_2 спустя 6 часов [Zhu et al., 2012], к повышению экспрессии белка $NKCC_1$ в основании и зубчатой извилине гиппокампа спустя 24 часа [Brandt et al., 2010], а также к деполяризации значений ЕГАМК в гранулярных клетках зубчатой извилины спустя 24 часа и 1 неделю при одновременном снижении общего уровня белка KCC_2 [Pathak et al., 2007].

Пилакорпин приводил также к положительному сдвигу значений ЕГАМК в гранулярных клетках зубчатой извилины, нейронах основания гиппокампа и нейронах поля CA_1 спустя 714 дней после индуцирования непрерывных эпилептических припадков при одновременном снижении соотношения экспрессии иРНК KCC_2 и $NKCC_1$ [Barmashenko et al., 2011].

Непрерывные эпилептические припадки, индуцированные пилокарпином, приводили к повышению уровня белка и иРНК $NKCC_1$ и снижению уровня белка и иРНК KCC_2 в энторинальной области коры спустя 2 и 3 недели [Bragin et al., 2009], а также снижение уровня

иРНК КСС₂ и деполаризовал значения ЕГАМК в основании гиппокампа спустя 4 месяца [De Guzman et al., 2006].

В целом, множество данных свидетельствует о снижении вытесняющей способности хлор-ионов во многих областях гиппокампа и смежных областях, которое начинается спустя 1 час после индуцирования непрерывных эпилептических припадков и сохраняется длительное время (в течение нескольких недель).

Таким образом, исследования на нейронах и тканях головного мозга в условиях *in vitro* позволяют получать информацию о временной взаимосвязи между ингибирующей эффективностью препаратов бензодиазепинового ряда и отклонениями ЕГАМК и/или гомеостаза хлор-ионов от нормы.

К настоящему времени определено несколько моделей фармако-резистентной эпилептиформной активности [Wahab et al., 2010]. Например, продолжительное воздействие раствора без Mg²⁺ приводит к замедленному появлению рецидивирующих выделений в переживающих срезах гиппокампа [Zhang et al., 1995; Drier et al., 1998] и органотипических срезах [Albus et al., 2008], резистентных к ряду противосудорожных препаратов, включая бензодиазепины.

Интересно отметить, что при использовании ноль-Mg²⁺ наблюдается снижение экспрессии белка КСС₂ и вытесняющей способности хлор-ионов в переживающих срезах [Rivera et al., 2004], а также деполаризующий сдвиг ЕГАМК в органотипических срезах [Ilie et al., 2012]. Последние полученные данные свидетельствуют о том, что молекулярная основа этих проявлений, индуцированных ноль-Mg²⁺, включает калпаин-зависимый распад КСС₂ при сопутствующем снижении вытесняющей способности хлор-ионов [Puskarjov et al., 2012].

Что касается гипотетической роли нарушения гомеостаза хлор-ионов, то этот молекулярный механизм также может служить объяснением рефрактерности резецированной ткани головного мозга человека, в которой наблюдается повышение уровня активности калпаина [Feng et al., 2011; Das et al., 2012].

Нарушение гомеостаза ионов хлора является одной из причин снижения эффективности диазепам при длительно сохраняющейся судорожной активности.

Резюмируя результаты анализа возможных причин снижения эффективности бензодиазепинов следует подчеркнуть, что нечувствительные к бензодиазепинам ГАМК_A рецепторы, содержащие субъединицы $\alpha 4$ и δ , не поглощаются клетками при продолжительной судорожной активности⁴⁹ [Goodkin et al., 2008]. Следовательно, внесинаптические ГАМК_A-рецепторы, содержащие субъединицы $\alpha 4\delta$, представляют собой привлекательную мишень для разработки средств терапии резистентного к бензодиазепинам эпилептического статуса.

Аллопрегнанонон⁵⁰ (эндогенный нейроактивный стероид) способен усиливать синаптические и внесинаптические тормозные процессы, регулируемые ГАМК_A-РКК, содержащими субъединицы $\alpha 4\delta$ [Belelli et al., 2002; Stell et al., 2003]; его аналоги (см. глава 2) рассматриваются как потенциальные противосудорожные препараты для лечения резистентного к бензодиазепинам эпилептического статуса.

⁴⁹ ГАМК_A-рецепторы, содержащие субъединицы $\alpha 4$, могут опосредовать физическое синаптическое торможение [Sun et al., 2007; Liang et al., 2008], в то время как рецепторы, содержащие субъединицы δ (включая рецепторы с обеими субъединицами $\alpha 4$ и δ), локализованы вне синапсов и, как считается, опосредуют тоническое торможение [Stell et al., 2003].

⁵⁰ Аллопрегнанонон (3 α -гидрокси-5 α -прегнан-20-он), синтезируемый в тканях эндокринной системы (гонадах и надпочечниках) и головного мозга [Corpechot et al., 1993] путем последовательной редукции прогестерона в кольце А с помощью 5 α -редуктазы и изоферментов 3 α -гидроксистероида-оксидоредуктазы [Reddy and Rogawski, 2012]. Эндогенный аллопрегнанонон, не обладая классической активностью в отношении ядерного гормонального рецептора [Paul and Purdy, 1992], участвует в регулировании поведенческих реакций; изменение его уровня играет определенную роль в снижении порога судорожной готовности [Reddy and Rogawski, 2012] и повышении нейропротекторного потенциала на различных патологических экспериментальных (черепно-мозговая травма, гипоксия мозга) моделях [Kuhmonen et al., 2002; Davies et al., 2004; Djebaili et al., 2005; Sayeed et al., 2006].

Введение экзогенного аллопрегнанолона (в низких дозах ~1 мг/кг) обеспечивает защиту от эпилептоформных судорог, индуцируемых как химически, так и электрической стимуляцией (см. табл. 11).

Таблица 11. Эффективность аллопрегнанолона в эксперименте

| Модель | Вид | Активность | Источники |
|--|---------------|--|--|
| Модель эпилептоформного судорожного приступа | | | |
| Пентилентетразол | Мыши (самцы) | ED50 = 18,8 ± 1,1 мг/кг в/б ED50 = 13,7 (10,1–18,7) мг/кг в/б ED50 = 28 мг/кг в/б ED50 = 2,27 (1,42–3,66) мг/кг п/к | Belelli et al. (1989); Kokate et al. (1994); Wieland et al. (1995); Gasior et al. (1997) |
| Пентилентетразол | Крысы (самки) | ED50=2,14 (1,10–4,15) мг/кг п/к | Reddy and Rogawski (2001) |
| Пентилентетразол | Крысы (самцы) | Минимальная доза для снижения генерализованных тонико-клонических приступов: 10 мг/кг (суспензия) в/б | Mares et al. (2006) |
| Бикукулин | Мыши (самцы) | ED50 = 4,1 ± 1,7 мг/кг в/б | Belelli et al. (1989) |
| Пикртоксин | Мыши (самцы) | ED50 = 31,7 ± 1,1 мг/кг в/б | Belelli et al. (1989) |
| Кокаин | Мыши (самцы) | ED50 = 4,77 (2,27–10,0) мг/кг п/к | Gasior et al. (1997) |
| N-метил-D-аспарат | Мыши (самцы) | Значительная отсрочка начала приступа: 30 мг/кг в/б Значительное повышение CD50 и LD50 NMDA: 5 мг/кг в/б | Kokate et al. (1996); Budziszewska et al. (1998) |

| Модель | Вид | Активность | Источники |
|--------------------------------|---------------|--|--------------------------|
| 6 Гц | Мыши (самцы) | ED50 = 14,2 (10,4–19,4) мг/кг в/б | Kaminski et al. (2004) |
| Стимуляция миндалевидного тела | Мыши (самки) | Ингибирует стадию поведенческих приступов и продолжительность разряда после действия: 1–10 мг/кг в/б | Reddy et al. (2012) |
| Пилокарпин | Мыши (самцы) | ED50 = 7,0 (3,9–11,4) мг/кг в/б | Kokate et al. (1996) |
| Каинат | Мыши (самцы) | Значительная отсрочка начала приступа: 10 мг/кг в/б | Kokate et al. (1996) |
| Каинат | Мыши | Значительное повышение CD50 и LD50 каината: 10 мг/кг в/б | Leśkiewicz et al. (1997) |
| Каинат | Крысы | Снижение частоты развития приступов: 4–8 мг/кг п/к | Frye and Bayon (1999) |
| Каинат | Крысы (самки) | Значительная отсрочка начала приступа: 4 мг/кг п/к | Frye and Scalise (2000) |
| Стимуляция перфорантного пути | Крысы (самцы) | Снижение частоты развития и продолжительности парциальных приступов: 2,5 мг/кг п/к | Frye (1995) |
| Стимуляция перфорантного пути | Крысы (самки) | Снижение частоты развития и продолжительности парциальных приступов: 4 мг/кг п/к | Frye and Scalise (2000) |

Премедикация аллопрегнанолоном (1–20 мг/кг внутрибрюшинно за 20 мин до введения пилокарпина) дозозависимым образом предотвращала развитие индуцированного пилокарпином эпилептического статуса и летальных исходов у мышей, при этом полуэффективная доза (ED₅₀) составила 7,0 мг/кг [Kokate et al., 1996]. Купирование текущего эпилептического статуса обеспечивало введение препарата в дозе 15 мг/кг, вводимого через 15 минут после пилокарпина. У 50 % мышей пароксизмы судорог полностью прекращались, в то время как

у остальных животных интенсивность судорожной реакции снижалась, но полностью не купировалась. Более высокая доза прегнанолона (30 мг/кг) купировала текущий эпилептический статус у всех животных, оказывая выраженный седативный эффект у 63 % животных.

Особое значение имеет способность аллопрегнанолон снижать выраженность повреждения нейронов в гиппокампе после воздействия каиновой кислотой [Leśkiewicz et al., 1997; Ciriza et al., 2004].

Так аллопрегнанолон (3–50 мг/кг внутривенно) также привел к дозозависимой задержке начала лимбических приступов, индуцированных каиновой кислотой [Kokate et al., 1996]. Так как каиновая кислота имеет пролонгированное действие, было необходимо повторно ввести аллопрегнанолон спустя 1 час после первого введения, чтобы обеспечить надежную защиту у всех животных от развития индуцированного каиновой кислотой эпилептического статуса. Статистически значимая задержка начала судорог, индуцированных каиновой кислотой, происходила на фоне аллопрегнанолон в дозе 10 мг/кг, вводимого в соответствии с этим графиком повторного введения, а на фоне более высоких доз защита была достигнута у всех животных.

Аллопрегнанолон в большинстве экспериментальных исследований вводили подкожным или внутривенным путем [Belelli et al., 1989; Kokate et al., 1994, 1996; Kaminski et al., 2004]. Исследование его противосудорожной активности при внутривенном /и внутримышечном введении (растворитель — натриевая соль сульфобутилового эфира β -циклодекстрина в 0,9 % физиологическом растворе) на модели судорог, индуцированных воздействием тока частотой 6 Гц, показали, что в дозе 0,5 и 1,5 мг/кг внутривенно он обеспечивает защиту от приступов соответственно у 50 % и 100 % животных через 1 минуту после введения. Защитный эффект быстро ослабевал и не был достоверен уже через 15 и 30 минут после внутривенного введения препарата в исследованных дозах соответственно [Zolkowska et al., 2013].

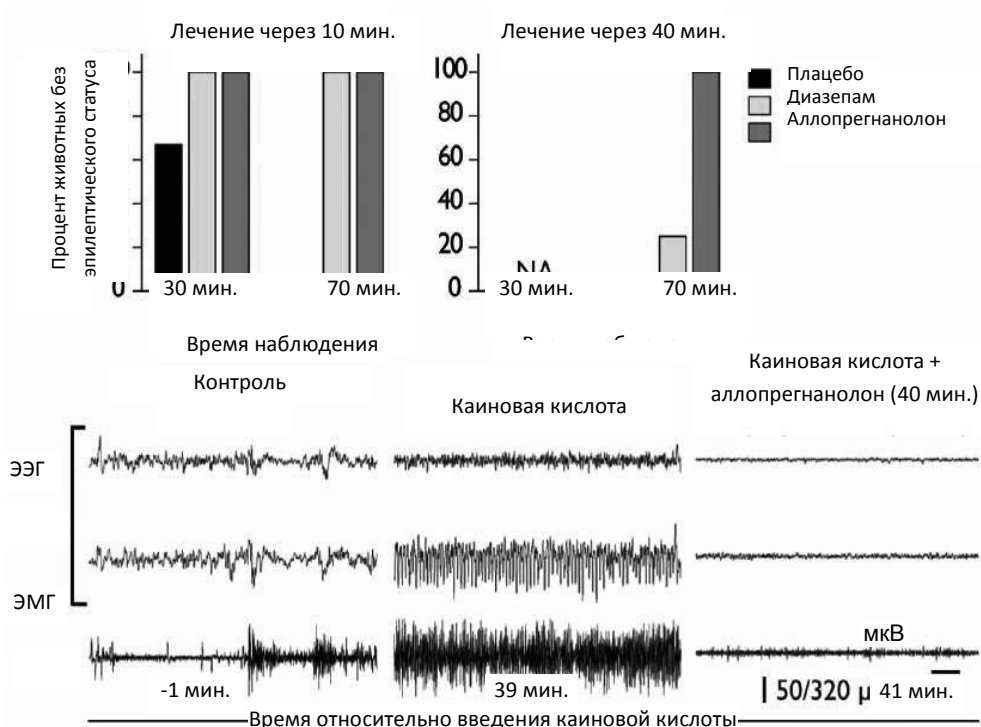


Рисунок 13. Сравнительная оценка эффективности диазепама и аллопрегнанолона на модели экспериментального педиатрического эпилептического статуса в опытах на 9-дневных крысах линии Спраг-Доули. Верхние энцефалограммы были получены с помощью ЭЭГ, нижняя энцефалограмма была получена с помощью ЭМГ.

В опытах на крысах было показано, что аллопрегнанолон при внутривенном введении в дозе 0,5 мг/кг (но не в дозе 0,1 мг/кг) значительно удлиняет время развития судорог, индуцируемых пентилентетразолом. Подобным же образом, аллопрегнанолон при внутримышечном введении в дозах 1, 5, 3 и 6 мг/кг на модели судорог, вызываемых у мышей стимуляцией электрошоком (6 Гц), предотвращал судороги у 50 %, 90 % и 100 % животных соответственно. Пиковая степень защиты достигалась через 5–10 минут и сохранялась в течение 60 минут.

Таким образом, аллопрегнанолон оказывает защитное действие при внутривенном и внутримышечном введении, при этом внутримышечное введение обеспечивает большую продолжительность действия, чем внутривенное введение.

В то время как к некоторым поведенческим эффектам нейроактивных стероидов, выполняющих роль положительных аллостерических модуляторов ГАМК_A-рецепторов, может развиваться резистентность [Turkmen et al., 2011], исследования с применением аналогов аллопрегнанолона — прегнанолоном (3 α -гидрокси-5 β -прегнан-20-он) и ганаксолоном (3 β -метилаллопрегнанолон) — показали, что к противосудорожному действию нейроактивных стероидов резистентность не развивается [Kokate et al., 1998; Reddy and Rogawski, 2000].

Резистентность также не наблюдалась в долгосрочных клинических исследованиях с применением ганаксолона (см. глава 2) для лечения парциальных приступов [Bialer et al., 2013]. Отсутствие резистентности к противосудорожному действию составляет важное фармакологическое свойство, которое отличает рассматриваемые нейроактивные стероиды от бензодиазепинов.

Эффективность аллопрегнанолона в лечении резистентного к бензодиазепинам эпилептического статуса показана [Lossin et al., 2013] на экспериментальной фармакорезистентной педиатрической модели эпистатуса (рис. 13).

Эпилептический статус моделировался введением каиновой кислоты (2 мг/кг внутривенно) и оценивался по модифицированной шкале Расина на раннем (30–35 мин) и позднем (70–75 мин) этапе наблюдения после введения каиновой кислоты, а также данным электрографии (мониторинговой системы ЭЭГ/ЭМГ).

При введении диазепама (5 мг/кг внутривенно) или аллопрегнанолона (30 мг/кг внутривенно) через 10 минут после каиновой кислоты у животных наблюдалось полное разрешение эпилептического статуса как на раннем, так и на позднем этапе наблюдения.

Когда лечение проводили на позднем этапе наблюдения (через 40 минут) после введения каиновой кислоты, только у 25 % животных, которым вводили диазепам, наблюдалось разрешение эпилептического статуса, в то время как отмечалось полное разрешение эпилептического статуса животных, которым вводили аллопрегнанолон.

Так как экзогенный аллопрегнанолон проявил широкий спектр антиконвульсантной активности на различных экспериментальных моделях в опытах *in vivo*, было правомерно оценить его в качестве потенциального средства терапии резистентного к бензодиазепинам эпилептического статуса.

По данным Vaitkevicius et al. (2013) аллопрегнанолон при внутривенном введении успешно показал себя и при клинических испытаниях (лечении пациента с длительным сверхрезистентным эпилептическим статусом). После назначения аллопрегнанолона препараты, применявшиеся при определении паттерна «вспышка-подавление», были отменены; при этом показатели ЭЭГ нормализовались, и в дальнейшем приступов судорожных рецидивов у пациента не наблюдалось [Vaitkevicius et al., 2013].

Учитывая то обстоятельство, что в патогенезе токсического судорожного синдрома, инициируемого блокаторами ГАМК-зависимых ХИК, на различных этапах его формирования и развития решающую роль играют и другие нейромедиаторные системы ЦНС, при разработке эффективных схем медикаментозной терапии купирования судорожной активности определенные перспективы связаны с использованием препаратов, модулирующих активность холинергической, дофаминергической и др. нейротрансмиссий.

В этой связи определенный интерес представляют экспериментальные данные, полученные М. Б. Ивановым и соавт. (2004_г) при исследовании рецепторных механизмов судорожной активности в условиях норборнан-пикротоксинового киндлинга. Так, в частности, показано, что дофаминергическая нейромедиаторная система опо-

средует конвульсантную активность через дофаминовые рецепторы 1-го подтипа, тогда как активация DA_2 -рецепторов может оказывать определенный противосудорожный эффект; активация никотиновых рецепторов приводит к формированию повышенной судорожной готовности, в то время как активация мускариновых рецепторов оказывает защитный эффект.

Интерес к потенциальным антиконвульсантам на основе антагонистов NMDA-рецепторов обусловлен той ролью, которую играет нейромедиаторная система ВАК в формировании и поддержании судорожной активности (см. гл. 1.2)

Антагонисты NMDA-рецепторов, как уже отмечалось, проявляют противосудорожную активность на моделях как клонических, так и тонических судорог: аудиогенных и лимбических; вызванных пилокарпином, коразолом, максимальным электрошоком; генерализованного судорожного припадка после транскраниального электрошока; генетически детерминированных судорожных состояний; судорог, вызванных внутримозговым или системным введением агонистов NMDA-рецепторов (табл. 12).

Таблица 12. Терапевтический потенциал антагонистов NMDA-рецепторов при экспериментальном судорожном синдроме

| Тип судорог | Канальные блокаторы | Конкурентные антагонисты | Глициновые антагонисты | Полиаминовые антагонисты |
|----------------|---------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| Генерализован. | + | + | + | |
| Парциальные | - | - | + | + |
| Локальные | + | + | + | + |

Несмотря на обнадеживающие экспериментальные данные (табл. 12), характеризующие антиконвульсантную активность антиметаболитов системы возбуждающих аминокислот (ВАК), их ис-

пользование в качестве лекарственных средств лимитировано наличием выраженных побочных эффектов.

В гл. 1.2 уже обсуждались ограничения, связанные с использованием канальных блокаторов в качестве противосудорожных средств.

Что касается результатов первых клинических испытаний конкурентных антагонистов ВАК на больных, резистентных к традиционной противоэпилептической терапии, то они были во многом неожиданными. Так вопреки теоретических обоснований, у большинства больных в ряде случаев противосудорожный эффект препаратов вообще не проявлялся, а судорожная активность даже усилилась. При этом наблюдались выраженные побочные эффекты, включая атаксию, седативное действие и т.д. [Herrling et al., 1997].

Все это заставило исследователей обратить внимание на тот факт, что на модели судорог, вызванных «раскачкой миндалины», антагонисты NMDA-рецепторов подавляют развитие этих судорог, но малоэффективны, когда судорожная активность уже запущена. Более того, побочные эффекты антагонистов NMDA-рецепторов даже усиливаются у животных с судорожной активностью, вызванной «раскачкой миндалины» [Wlaz et al., 1998]. Электрофизиологические и молекулярно-биологические данные подтверждают наличие у этих животных повышенной чувствительности NMDA-рецепторов к агонистам и изменений в экспрессии генов [Kohr, Mody, 1994; Al-Ghoul et al., 1997; Croucher et al., 1997; Doriat et al., 1998], соответствующих определенным субъединицам NMDA-рецепторов (NMDA_{R2B}, NMDA_{R2D}).

Значение таких адаптивных изменений пока остается непонятным, хотя у больных эпилепсией также наблюдают повышение концентрации мРНК для ионотропных глутаматных рецепторов и изменения в субъединичной композиции NMDA-рецепторов [Mathern et al., 1997].

Учитывая, что спектр побочных эффектов является одним из основных факторов, лимитирующих возможность клинического применения конкурентных антагонистов NMDA-рецепторов в качестве

средств противосудорожной терапии, то в дальнейшем, при поиске потенциальных антиконвульсантов среди антиметаболитов ВАК акцент был сделан на веществах, селективно связывающихся с тем или иным подтипом NMDA-рецепторов.

Примером эффективности такого подхода служат, как уже отмечалось выше (глава 1.2.), исследования антагонистов глицинового участка NMDA-рецепторного комплекса, среди которых получены соединения с улучшенным фармакокинетическим профилем, хорошим терапевтическим индексом при системном введении. Предварительные экспериментальные оценки подтвердили выраженный спектр противосудорожной активности (табл. 12), превышающий таковой у диазепама и канальных блокаторов NMDA-рецепторов на модели судорог, вызванных введением каиновой кислоты [Baran et al., 1994].

Интерес к антагонистам глицинового участка объясняется еще и тем, что концентрация кинуреновой кислоты (эндогенного антагониста стрихнин — нечувствительного глицинового рецептора) значительно снижена у больных эпилепсией [Yamamoto et al., 1995]. Однако до сегодняшнего дня перспективы, связанные с разработкой потенциальных антиконвульсантов в ряду полиаминовых антагонистов, в большей степени имеют лишь теоретическое обоснование (см. глава 1.2).

Говоря о рефрактерности эписпастуса, индуцируемого блокаторами ГАМК-зависимых ХИК, следует учитывать возможность провокации судорожных пароксизмов за счет типовых неспецифических патологических процессов нервной системы.

Тяжесть состояния при этом в определенной степени обусловлена последовательно формирующимся синдромом полиорганной недостаточности, возникающим как функционально-морфологический результат многокомпонентных каскадов постгипоксических расстройств тканевого метаболизма.

В этой связи принципиально важным является включение в медикаментозную схему купирования токсического судорожного синдро-

ма препаратов, воздействующих на неспецифические звенья патогенеза.

Обобщенные результаты экспериментальных данных, характеризующих эффективность неспецифических средств патогенетической терапии токсического судорожного синдрома (на экспериментальной модели отравления блокаторами хлор-ионных каналов), представлены в таблице 13.

Таблица 13. Эффективность неспецифических средств патогенетической терапии судорожных форм отравлений блокаторами хлор-ионных каналов

| Направления неспецифической терапии | Препараты и их эффективность в эксперименте |
|--|--|
| 1. Блокада NMDA-рецепторов: неконкурентные блокаторы; конкурентные блокаторы канального типа | Препараты магния – эффект отсутствует; Мемантин – повышение выживаемости, потенцирование действия бензодиазепинов |
| 2. Блокада центральных кальциевых каналов | Диуманкал – повышение выживаемости, потенцирование действия бензодиазепинов |
| 3. Агонисты аденозина | АТФ – эффект отсутствует; Циклопентиладенозин, бензиладенозин – повышение выживаемости, потенцирование действия бензодиазепинов; Курантил – усиление противосудорожного эффекта и повышение выживаемости |
| 4. Ингибирование синтеза простагландинов | Селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ повышают выживаемость, потенцируют действия барбитуратов (бензодиазепинов) |
| 5. Селективная блокада нейрональной NO-синтазы | L-нитроаргинин, 6-нитроиндазол – повышение выживаемости, потенцирование действия барбитуратов и бензодиазепинов |

| Направления неспецифической терапии | Препараты и их эффективность в эксперименте |
|-------------------------------------|---|
| 6. Антигипоксанты и антиоксиданты | Этомерзол, Мексидол – ускорение реабилитационного периода Мексидол – повышение выживаемости, потенцирование действия бензодиазепинов |
| 7. Цитомедины | Дельторан, Семакс, Кортексин – потенцирование эффектов агонистов ГАМК |
| 8. Ноотропы | Ноопент – потенцирование действия вальпроата Пикамилон – потенцирование действия бензодиазепинов. |

1) Теоретически оправдано, как уже отмечалось выше, включение в схему медикаментозной терапии отравлений блокаторами ГАМК-зависимых ХИК антагонистов рецепторов ВАК.

Безопасными и, по результатам клинических испытаний, эффективными неконкурентными антагонистами NMDA-рецепторов являются препараты магния, регулирующие кальциевый ток через вольтаж-чувствительные и агонист-зависимые каналы, однако они не оказывают должного эффекта при отравлении блокаторами ГАМК-зависимых ХИК [Гладких В. Д., 2007].

Экспериментально обоснованным является включение в терапию токсического судорожного синдрома низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов канального типа препарата Мемантин (1-амино-3,5-диметиладамантан) [Гладких В. Д. и соавт., 2011]. На примере кетамина показана также перспективность использования препаратов данной группы в качестве средств купирования тонико-клонического эпистатуса при острых отравлениях ФОВ [Dorandeu F. et al., 2005; Myhrer T. et al., 2008.].

2) Ионы кальция играют важную роль в развитии ритмических пароксизмальных сдвигов, поэтому уменьшение проникновения кальция в эпиплептизированные нейроны должно сопровождаться

снижением эпилептичности. Экспериментально показано, что флунаризин, верапамил, нифедипин и нимодипин препятствуют развитию судорог разного генеза [Крыжановский Г. Н., 1997].

Комбинации противосудорожных средств и блокаторов кальциевых каналов приводят к повышению терапевтического индекса (соотношения эффективных противосудорожных — DE_{50} и токсических — DT_{50} доз) и уменьшению величин DE_{50} препаратов в их комбинации. Так, терапевтический индекс комбинации вальпроат + диазепам + этосуксимид + риодипин составляет 46; DE_{50} препаратов в их комбинации уменьшается в 170 раз; аналогичные показатели активности комбинации вальпроат + препарат МК-801 + риодипин равны 20 и 90 [Карпова М. Н. и соавт., 1994].

Что касается судорог, инициируемых блокаторами ГАМК-зависимых ХИК, то по данным Семенова Е. В. и соавт., (2004) при исследовании особенностей обмена кальция в структурах головного мозга крыс, подвергнутых воздействию норборнана (0,5–2,0 DL_{50}), выявлено выраженное аккумулялирование ионов Ca^{2+} преимущественно в нейронах коры, подкорковых ядер и мозжечка.

Показано также, что эффективность блокаторов кальциевых каналов во многом определяется их способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Так верапамил, нитрендипин, нимодипин при совместном введении с феназепамом (2 мг/кг) в опытах на крысах, не потенцируют противосудорожный эффект последнего. В то время как диуманкал (0,1 мг/кг), усиливает противосудорожный эффект феназепама в 5 раз. В опытах на собаках установлено, что однократное введение феназепама и диуманкала при первых признаках интоксикации норборнаном полностью предупреждает гибель животных.

3) Плужниковым Н. Н. и соавт. (2007) на модели коразоловых судорог исследовалась возможность усиления противосудорожной активности бензодиазепинов за счет совместного действия с производными аденозина.

Посредством АТФ усиления противосудорожного эффекта получить не удалось, вероятно, вследствие быстрого разрушения метаболита. Вместе с тем применение циклопентиладенозина и бензиладенозина позволило достичь усиления противосудорожного эффекта и обеспечить выживаемость грызунов при отравлении коразолом в смертельных дозах.

При гистохимическом исследовании в течение первых суток после отравления обнаружено выраженное снижение активности ферментов энергопродуцирующего углеводного обмена с относительным преобладанием гликолитических процессов и снижение поступления ионов кальция в цитозоль. Показан так же противосудорожный эффект производного метилксантина — курантила, обладающего свойствами ингибитора биотрансформации аденозина — аденозиндезаминазы.

4) Учитывая роль реакций каскада арахидоновой кислоты в снижении мембранотоксического действия конвульсантов, теоретически обоснованным является применение в качестве средств адъювантной терапии препаратов, способных стабилизировать мембраны и ингибировать синтез простагландинов [Варфоломеев С. Д. и соавт., 1985].

К препаратам, подавляющим образование простагландинов за счет ингибирования циклооксигеназ (ЦОГ), относятся нестероидные противовоспалительные средства. В литературе указывается на нейропротекторные свойства ингибиторов ЦОГ из группы нестероидных противовоспалительных средств. В опытах «*in vitro*» показано, что добавление индометацина, аспирина, вольтарена в микроколичествах в среду переживания нервной ткани существенно продлевает сохранность функциональной активности нейронов [Охотин В. Е. и соавт., 1998].

«*In vivo*» получены данные о самостоятельной противосудорожной активности целекоксиба [Ciceri P. et al., 2002].

Отмечается положительный эффект от совместного применения индометацина с феназепамом и пентобарбиталом на модели судорог, вызванных коразолом и бикуюкулином Р.Т.Н. Wong (1993).

Селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ потенцируют противосудорожную активность бензодиазепинов и барбитуратов по типу суммации эффектов на модели коразоловых судорог [Плужников Н. Н. и соавт., 2001; Быков В. Н. и соавт., 2005.]. На примере неселективного ингибитора циклооксигеназ диклофенака показано, что нестероидные противовоспалительные средства проявляют противосудорожную активность при тяжелых отравлениях необратимыми блокаторами ГАМК-зависимых ХИК (время появления судорог и продолжительность жизни лабораторных животных, затравленных 1,3 DL₅₀ норборнана, увеличивается в 2 раза, количество выживших животных достигает 40 %). При этом, диклофенак потенцирует противосудорожную активность бензодиазепинов и барбитуратов [Гладких В. Д. и соавт., 2012].

5) Влияние оксида азота на функционирование нервной системы в условиях эпилептизации нейронов определяется условиями его воздействия. Стимулируя гуанидинциклазу и инициируя образование ц-ГМФ-ата, он вызывает цепь внутриклеточных метаболических процессов, результат которых в зависимости от функционального состояния нейрона, может иметь как положительный, так и отрицательный эффект. В связи с этим, как отмечалось выше, до сих пор не существует единого мнения относительно роли оксида азота в патогенезе судорожных расстройств: одни авторы приписывают ему противосудорожное действие, другие считают его проконвульсантом (глава 1.2).

В этой связи представляет интерес экспериментальная оценка противосудорожной активности L-нитроаргинина и 6-нитроиндазола на моделях коразоловых судорог [Васильева Е. А. и соавт., 2010, 2010_а]. Показано, что субстратные ингибиторы NO-синтазы, не обладая собственной противосудорожной активностью, потенцируют действие базовых антиконвульсантов (фенобарбитал, сибазон). Комбинированное профилактическое введение ингибитора NO-синтазы с сибазоном или фенобарбиталом позволяет снизить эффективную дозу антиконвульсантов.

6) Теоретически обоснованным является использование антиоксидантов и антигипоксантов в качестве средств адъювантной терапии токсического судорожного синдрома (см. гл. 1.2–1.3). В многочисленных экспериментах показано, что производные 2-меркаптобензимидазола (бемитил и этомерзол) ускоряют процессы реабилитации после острых отравлений ФОС [Елькин А. И. и соавт., 1996; Сойнов Н. А., 2000]. Наиболее активными средствами, ускоряющими течение реабилитационного периода после отравления норборнаном, являются мексидол и этомерзол, под их влиянием сроки восстановительного периода после тяжелых отравлений норборнаном в эксперименте на крысах сокращаются в 1,5–2 раза. [Гладких В. Д. и соавт., 2012, 2015]. Мексидол, кроме того, повышает выживаемость крыс в эксперименте и потенцирует действие бензодиазепинов [Гладких В. Д. и соавт., 2012].

Клиническая целесообразность применения мексидола в комплексе лечения резистентной эпилепсии также подтверждена Стародубцевым А. В. и соавт. (2005). С. А. Румянцева и соавт. (2011) рекомендуют включение мексидола в комплексную схему терапии судорожного синдрома.

7) Теоретически оправданным является использование в качестве адъювантной терапии токсического судорожного синдрома, нейропептидных биорегуляторов (цитомединов). В этой связи следует отметить, что патологические уровни нейротрофинов (в частности, BDNF), как уже отмечалось выше (см. глава 1.3), участвуют в эпилептогенезе, в то время как реализация их трофических свойств может дать новые терапевтические возможности для лечения судорожного синдрома. То есть, исходя из теоретического посыла, модуляция активности нейротрофинов обладает определенным потенциалом для разработки инновационных способов терапии церебральных патологий, в том числе и обусловленных эпилептогенезом [Гуляева Н. В., 2013].

Многие нейропептидные биорегуляторы описаны как потенциальные противоэпилептические препараты на экспериментальных моделях эпилепсии. Так, в частности показан противосудорожный

эффект кортексина, вводимого внутривенно, на модели височной эпилепсии у крыс. Наряду с дозозависимым ослаблением судорог, кортексин предотвращал потерю нейронов в гиппокампе [Aniol V. A. et al., 2011]. Неинвазивное назальное введение пептидных препаратов — оптимальный подход к их доставке в мозг, что также было продемонстрировано для кортексина и семакса.

Оценка противосудорожной активности дельторана не выявила собственно антиконвульсантной активности, но свидетельствовала о потенцировании дельтораном эффектов агонистов (в большей степени барбитуратов, нежели бензодиазепинов) ГАМК_A-РКК [Иванов М. Б., Башарин В. А. и др., 2004]. Полученные данные экспресс-оценки реабилитационной активности нейропептидных биорегуляторов (кортексин, церебролизин, семакс, дельтаран) на экспериментальной модели острого отравления норборнаном, с учетом результатов оценки возможности потенцирования ими противосудорожной активности диазепама, свидетельствуют, что пептидный препарат кортексин может рассматриваться в качестве потенциального средства адъювантной терапии токсического судорожного синдрома, инициируемого норборнаном [Гладких В. Д. и соавт., 2012].

8) Экспериментальные данные о соотношении ноотропных и противосудорожных эффектов лекарственных средств и потенциальных антиконвульсантов немногочисленны, несмотря на теоретические посылы, имеющиеся в литературе. Так, например, дипептидный ноотропный препарат ноопепт (N-фенилацетил-L-пролилглицил этиловый эфир) обладает нейропротекторными свойствами и благоприятно влияет на когнитивные функции. Однако ни однократное введение ноопепта (0,5 мг/кг, в/б), ни его повторные введения не оказывали влияния на судорожную активность, индуцируемую пентилентетразолом, то есть ноопепт сам по себе не обладал антиконвульсантными свойствами. Однако длительное (5 недель) введение ноопепта усиливало антиконвульсантное действие вальпроата [Гуляева Н. В., 2013]. На экспериментальной модели острого отравления

блокаторами ГАМК-зависимых ХИК показана возможность потенцирования пикамилоном противосудорожного действия бензодиазепина [Гладких В. Д. и соавт., 2012].

Несомненно, что необходимо проведение разноплановых экспериментальных исследований на валидных моделях для получения доказательной базы по целесообразности использования комплексных пептидных препаратов для лечения токсического судорожного синдрома. В частности, необходимо исследовать в условиях судорожной активности динамику, регионарную и клеточную специфичность экспрессии нейротрофических факторов и их рецепторов под действием этих препаратов (с учетом различных доз, курсов и путей введения).

На протяжении многих лет научные исследования, связанные с оптимизацией противосудорожной терапии за счет подбора последовательно вводимых комбинаций препаратов различного механизма действия и/или создания многокомпонентной противосудорожной рецептуры, сохраняют свою актуальность.

Потенцирование противосудорожной активности базовых антиконвульсантов (бензодиазепинов и барбитуратов) теоретически и экспериментально обосновано в случае их совместного применения с холинолитиками, ингибиторами ХЭ, агонистами ГАМК, антагонистами возбуждающих аминокислот, нейропротекторами (антиоксидантами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами циклооксигеназ) и др. препаратами при терапии отравлений фосфоорганическими веществами, сопровождающихся развитием токсического судорожного синдрома. В этом случае в схемы терапии включаются средства антидотной терапии, базовые противосудорожные вещества и нейропротекторы.

Что касается политерапии судорожного синдрома (имеется ввиду включение в схему лечения двух и более противосудорожных препаратов одновременно), то на этот счет существуют различные точки зрения.

Так, например, при лечении эпилепсии монотерапия является предпочтительной, так как вызывает меньше побочных эффектов. Реальность клинической практики заключается в том, что многие пациенты проходят лечение двумя и более ПЭС одновременно (политерапию). Однако клинические данные об эффективных комбинациях ПЭС для проведения политерапии немногочисленны, в результате чего оптимальная терапия таких пациентов с рефрактерным заболеванием является сложной задачей.

В связи с объективной необходимостью использования политерапии при лечении фармакорезистентных форм судорожных синдромов, в заключении краткого обзора приоритетных направлений экспериментальной терапии токсического судорожного синдрома необходимо коротко остановиться на вопросах рациональной политерапии.

В аспекте рассматриваемой проблемы под рациональной политерапией понимается намеренный подбор второго противосудорожного средства для улучшения контроля над судорожной активностью.

Рациональная политерапия предполагает, что два ПЭС с разными механизмами действия могут обеспечить более эффективный контроль над припадками, чем два препарата с похожим механизмом действия. Но какие комбинации препаратов вероятнее всего обеспечат более эффективный контроль над припадками, не вызывая при этом нежелательные побочные эффекты?

В случае пациентов, получающих монотерапию, при добавлении второго препарата существует три возможных сценария:

— клинические эффекты двух препаратов могут просто представлять собой сумму эффектов каждого препарата в отдельности (аддитивный эффект);

— эффект добавления второго препарата может превосходить эффект каждого препарата в отдельности (синергический или сверхаддитивный эффект);

— эффект двух препаратов вместе может быть менее значительным, чем эффект каждого препарата в отдельности (антагонистический или инфрааддитивный эффект).

Подобным образом побочные эффекты или токсические реакции комбинации лекарственных препаратов могут быть аддитивными, синергическими или антагонистическими.

Что касается клинической эффективности, то естественно желательным является синергический (или как минимум аддитивный) эффект; в том, что касается побочных эффектов, предпочтительно антагонистическое действие.

В практических целях может быть приемлемо использование комбинации препаратов, которые демонстрируют промежуточный эффект, например двух препаратов, обладающих аддитивным клиническим эффектом, но антагонистическим эффектом в том, что касается их побочных эффектов, или двух препаратов, обладающих синергическим клиническим эффектом, но аддитивным эффектом в том, что касается их побочных эффектов.

Ниже рассмотрены некоторые аспекты фармакодинамического взаимодействия противосудорожных средств, безотносительно возможных фармакокинетических эффектов взаимодействия при рациональной политерапии.

Клинические данные, обосновывающие рациональную политерапию, довольно немногочисленны. Даже когда политерапия подбирается в соответствии с конкретными механизмами действия, желаемая клиническая реакция может не последовать. Возникает вопрос о том, лучше ли использовать два препарата с разными механизмами действия или два препарата с похожими механизмами действия? В первом случае комплементарные механизмы действия двух ПЭС могут уменьшать судорожную активность благодаря двустороннему подходу.

Например, два блокатора натриевых каналов могут быть менее эффективными, чем комбинация блокатора натриевого канала и агониста ГАМК.

Второй вариант может заключаться в более полном воздействии на один клеточный механизм; например, комбинация препарата, который повышает быструю инактивацию натриевого канала (например,

фенитоина, карбамазепина), и ПЭС, которое усиливает медленную инактивацию натриевого канала (например лакозамида).

Такой же важной, если не более важной проблемой, связанной с политерапией, является, как уже отмечалось, минимизация побочных эффектов.

Клинические данные свидетельствуют о том, что одни комбинации ПЭС обладают синергическим эффектом, другие — не рекомендуются к применению (табл. 14):

Таблица 14. Основные рекомендуемые и нерекомендуемые комбинации препаратов, полученные на основании клинического опыта (по Л.Р. Зенкову и соавт., 2003)

| Рациональные комбинации | Нерекомендуемые комбинации |
|--|---|
| вальпроат + карбазепин вальпроат + окскарбазепин вальпроат + ацетазоламид вальпроат + клоназепам вальпроат + ламотриджин вальпроат + тиагабин вальпроат + топамакс вигабатрин + ламотриджин вигабатрин + тиагабин фенобарбитал + фенитоин | вальпроат + фенобарбитал вальпроат + гексамидин, бензонал карбазепин + фенитоин карбазепин + ламотриджин ламотриджин + фенитоин фенобарбитал+ гексамидин, бензонал |

Проведение клинических исследований с целью количественной оценки огромного числа возможных комбинаций препаратов и их доз в популяциях пациентов представляет собой довольно сложную задачу. Более того, механизмы действия ПЭС, как описано выше, вероятно, более сложны, чем представлялось ранее, и возможно возникновение неожиданных механических комбинаций. В настоящее время не существует стандартного способа систематически оценивать и определять

предпочтительные комбинации ПЭС на основании данных клинических исследований или пострегистрационного опыта.

Исследования на животных позволяют оценить намного более широкий диапазон комбинаций препаратов и их доз, чем клинические исследования. За многие десятилетия в рамках исследований ПЭС были изучены эффекты тысяч соединений на предмет их способности купировать эпилептики [White H. S., 2003].

Для высокопроизводительного скрининга потенциальных ПЭС используются две основные модели. Модель максимального электрошока (МЭШ) является правомерной для изучения генерализованных тонико-клонических и парциальных приступов. С целью изучения миоклонических реакций и общей оценки судорожной готовности используется подкожное введение пентилентетразола и др. антагонистов ГАМК_A - рецептора⁵¹.

В дополнение к изучению антиконвульсантов немедленного действия возрастает осознание потребности в препаратах, замедляющих процесс эпилептогенеза.

Метод киндлинга является одним из хорошо проработанных методов изучения влияния ПЭС на эпилептогенез [Dichter M. A., 2006; Bertram E., 2007]. При формировании киндлинга изначально субконвульсивное воздействие на различные участки головного мозга приводит после нескольких дней воздействия к лимбическим приступам, которые затем прогрессируют до вторично-генерализованных приступов.

⁵¹ К настоящему времени разработаны альтернативные модели для оценки других типов эпилептиформных приступов: стимуляция роговицы глаза частотой 6 Гц используется для оценки лимбической судорожной активности и может представлять собой информативную модель фармакорезистентной эпилепсии. Так, например, фенитоин не оказывает влияния на приступы, стимулированные воздействием частотой 6 Гц, а леветирацетам является неэффективным в МЭШ и моделях эпилептиформных судорог, вызываемых пентилентетразолом, но эффективен на модели судорог, инициируемых воздействием частотой 6 Гц [Loscher W. et al., 1993; Barton M. E. et al., 2001].

Обычно препараты характеризуют по их полуэффективной дозе (ED_{50}) или полуэффективной концентрации (EC_{50}), при которых 50 % животных защищены от конкретной стадии эпилептичного приступа.

При изучении комбинаций лекарственных препаратов определяют EC_{50} или ED_{50} одного препарата, а затем оценивают влияние второго добавленного препарата на ED_{50} или EC_{50} первого препарата.

Методы количественной оценки, такие как изоболография, применяются для изучения исследуемых лекарственных комбинаций уже в течение длительного времени. Метод изоболографии основан на сравнении эффекта двух препаратов в различных комбинациях с целью определения, носит ли сила действия или токсичность одного препарата синергический, аддитивный или антагонистический характер относительно второго препарата [Tallarida R. J., 2001; Bourgeois B. et al., 2005; Jonker D. M. et al., 2007].

Подобным образом оцениваются количественно и побочные эффекты. С помощью изоболографии было выявлено множество потенциально эффективных комбинаций ПЭС.

Czuczwar S. J. et al. (2009) обобщены результаты изоболографических исследований ПЭС на животных моделях; список комбинаций, которые показали аддитивное и синергическое действие в изоболографических исследованиях, представлен в табл. 15.

Таблица 15. Комбинации противоэпилептических препаратов, показавшие аддитивное и синергическое действие в изоболографических исследованиях

| Комбинации препаратов | Комбинации препаратов |
|---|-----------------------------------|
| вальпроевая кислота + ламотридин ^a | вальпроевая кислота + фенитоин |
| габапентин + вигабатрин ^a | вальпроевая кислота + этосуксимид |
| окскарбазепин + леветирацетам ^a | вальпроевая кислота + габапентин |
| окскарбазепин + габапентин ^a | вальпроевая кислота + вигабатрин |

| Комбинации препаратов | Комбинации препаратов |
|--|---------------------------|
| окскарбазепин + тиагабин ^а | карбамазепин + габапентин |
| леветирацетам + топирамат ^а | карбамазепин + топирамат |
| леветирацетам + карбамазепин ^а | окскарбазепин + топирамат |
| ламотриджин + топирамат ^а | фенобарбитал + топирамат |
| тиагабин + габапентин ^а | топирамат + фелбамат |
| Примечание. а – комбинации, считающиеся особенно многообещающими на основании синергической эффективности и благоприятного или антагонистического профиля токсичности. | |

Анализ данных, приведенных в таблице 15, вызывает несколько вопросов.

Можно ли ранжировать эффективность этих комбинаций, установленную в клинических исследованиях, чтобы использовать ее при лечении пациентов (с учетом данных, приведенных в табл. 14)?

Существует ли механическая последовательность или смысл в большом количестве синергических комбинаций ПЭС?

Являются ли какие-либо комбинации неэффективными или антагонистическими?

Одна тенденция заключается в том, что комбинации, которые включают вальпроат, леветирацетам и карбамазепин или окскарбазепин, представляются особенно эффективными. Габапентин и топирамат также часто фигурируют в списке. Комбинация ламотриджина и топирамата или вальпроата подает дополнительные надежды с той точки зрения, что эти препараты обладают антагонистическими побочными эффектами или не имеют никаких нейротоксических эффектов по результатам поведенческих тестов [Czuczwar S. J. et al., 2009].

То есть прогнозирование клинической эффективности на основании результатов изоболографического анализа не очевидно.

При стимулированном воздействии частотой 6 Гц, леветирацетам при применении в сочетании с фенобарбиталом обеспечивал синергическую

защиту, в то время как леветирацетам в сочетании с несколькими другими ПЭС обеспечивал аддитивную эффективность [Wojda E. et al., 2009].

Другие потенциальные комбинации ПЭС могут сочетать блокаду возбуждения нейронов и усиление ингибирования, например, антагонист АМРА и блокатор натриевого канала или ГАМК-ергический препарат с антагонистом АМРА или NMDA-рецептора.

В то время как методом изоболографии было выявлено множество синергических комбинаций ПЭС, был установлен также антагонистический эффект.

Комбинация ламотриджина и окскарбазепина или карбамазепина обеспечивала менее эффективный контроль над припадками, чем ожидалось, что позволяет предположить клиническую неэффективность комбинации этих препаратов [Luszczki J. J. et al., 2004]. Тем не менее, клиническая практика показывает обратное.

Следовательно, несмотря на большой объем экспериментальной работы, по-прежнему неясно, имеют ли изоболографические исследования прямую клиническую значимость.

Таким образом, большое количество новых противосудорожных средств, появившихся за последние двадцать лет, расширило арсенал лекарственных препаратов и улучшило качество медикаментозного лечения эпилепсии. Тем не менее область изучения межлекарственного взаимодействия, по-прежнему, находится на этапе становления, и подбор комбинаций ПЭС для каждого конкретного пациента происходит главным образом опытным путем.

Если вышеприведенные данные интерпретировать в интересах экспериментальной токсикологии, направленной на разработку приоритетных направлений терапии токсического судорожного синдрома, то следует констатировать, что несмотря на значительное расширение списка ПЭС, произошедшее за последние двадцать лет, эффективность их использования в экстренной токсикологии крайне проблематична и требует в каждом случае проведения экспериментального обоснования.

В заключение краткого обзора приоритетных направлений экспериментальной терапии токсического судорожного синдрома следует еще раз отметить, что к настоящему времени сформировалось два основных направления.

Первое и главное состоит в изыскании эффективных антиконвульсантов, способных купировать фармакорезистентный тонико-клонический эпилептический статус, развивающийся в результате острых отравлений безотносительно этиологии. Данное направление активно развивается в последние несколько десятилетий, однако проблематично ожидать появления в ближайшие годы высокоэффективного антиконвульсанта широкого спектра применения при различных (неэпилептических) состояниях, характеризующихся повышением судорожной активности в структурах ЦНС.

Второе направление связано с разработкой схем терапии токсического судорожного синдрома, включающих наряду с базовым антиконвульсантом, средства неспецифической терапии. Последние, не проявляющие, как правило, самостоятельной противосудорожной активности, но способные усиливать эффективность базисных антиконвульсантов, рассматривают как препараты адъювантной терапии.

Параллельное развитие этих направлений экспериментальной терапии на основе новейших достижений нейробиологии, фармакологии, патофизиологии нервной системы, эпилептологии и других дисциплин рассматривается в качестве основной стратегии совершенствования терапии токсического судорожного синдрома, резистентного к современным лекарственным средствам и схемам медикаментозной терапии.

Список сокращений

АДЦ — аденилатциклаза

АХЭ — ацетилхолинэстераза

БЗД — бензодиазепин (ы)

Б.мыши (б.крысы) — беспородные (нелинейные) лабораторные животные

БЦОБ — бициклоортобензоат

БЦФ-ата(иты) — бициклические эфиры кислот фосфора

ВАК — возбуждающие аминокислоты

ГАМК(GABA) — γ аминomásляная кислота

ГАМКА-РКК — рецепторно-канальный комплекс ГАМК

ГАМКА(В; С) — подтипы ГАМК рецепторов

ГАМК-Т — ГАМК-трансаминаза

ГДК — L-глутамат-1-декарбоксилаза (GAD_{65} , GAD_{67})

ГПУВ — генератор патологически усиленного возбуждения

ГУЦ — гуанилатциклаза

ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ДЗП — диазепам

ДСТА — дисульфотетраазаадамантан (тертаметилендисульфатетрамин)

ЗИ — защитный индекс (коэффициент изменения токсичности), характеризующий выраженность снижения токсичности ФАВ на фоне предварительного введения фармпрепарата

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

КОС — кислотно-основное состояние

ЛОГ — липоксигеназа (ы)

ЛЖ — лабораторные животные

Норборнан — экзо-цис 5,6-дихлор-2,2-дициан-3,3 бис (трифторметил) бицикло / 2.2.1/-гептан

ПЛФ — пиридоксаль-5 фосфат

ПОЛ — перекисное окисление липидов

ПЭП (ПЭС) — противосудорожный препарат (средство)

ТПСП — тормозной постсинаптический потенциал

ФАВ — физиологически активное (ые) вещество (а)

ХИК — хлор-ионный канал

ХИН — хлор-ионный насос

ц-АМФ — циклический аденозинмонофосфат

ц-ГМФ — циклический гуанозинмонофосфат

ЦНС — центральная нервная система

ЦОГ — циклооксигеназа (ы)

ЭПС — экстрапирамидная система

ЭЭГ — электроэнцефалография

BDNF- нейротрофический фактор из мозга

DE₅₀ — среднэфективная доза токсичных веществ, вызывающая определенный биологический эффект у 50 % подопытных животных

DL₅₀ — среднесмертельная доза токсичных веществ, вызывающая гибель 50 % подопытных животных

IC₅₀ — среднеингибирующая концентрация

GAD (GAD1, GAD2, GAD3, VGAT1) — транспортеры ГАМК

MELAS — митохондриальная эпилепсия с развитием митохондриальной энцефаломиопатии, лактатацидоза, инсультоподобных эпизодов

MERRF — синдром миоклонической эпилепсии с повреждением красных волокон

NGF — фактор роста нервов

NO — монооксид азота

NOS — NO-синтаза

Библиография

- *Андронати С. А., Яворский А. С., Чепиев В. М. и др.*
Механизмы действия анксиолитических противосудорожных и снотворных средств. Киев. 1988. 256 с.
- *Ашмарин И. П., Стукалов П. В.* Нейрохимия.
М.: Изд.ИБМХ РАН. 1996. 470 с.
- *Ашмарин И. П., Стукалов П. В., Ещенко И. Д. и др.*
Биохимия мозга. СПб. 1999. 328 с.
- *Афанасьев В. В.* Неотложная токсикология / Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 384 с.
- *Башкатова В. Г., Вицкова Г. Ю., Наркевич В. Б. и др.*
Возможная роль оксида азота в патогенезе модельных судорожных состояний различной природы // Бюл. экспер. биол. и мед. 1998. № 1. М.: Изд-во РАМН. С. 26–29.

- *Башкатова В. Г., Микоян Л. А., Маликова Л. А., Раевский К. С.* Участие оксида азота и процессов ПОЛ в патофизиологических механизмах аудиогенных судорог у крыс линии GEP и мышей линии DBA/2 // Бюл. экспер. биол. и мед. 2003. № 7. М.: Изд-во РАМН. С. 7–14.
- *Бенькович Б. И.* Психофармакологические препараты и нервная система. Ростов-на-Дону: Феникс. 1999. 512 с.
- *Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э.* Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб.: Невский диалект. 1997.
- *Богданов Я. В., Селедцев Я. В. и др.* Направления клинического поиска новых антиконвульсантов в связи с ролью монооксида азота в эпилептогенезе и патологии центральной нервной системы // Социум современности и психическое здоровье. Новокузнецк–Томск. 1998. С. 34–36.
- *Богданов Я. В.* Монооксид азота и пароксизмальные состояния: уровни метгемоглобина, кальция и электрическая активность головного мозга // Социально-значимые проблемы здравоохранения. Российские достижения. Кемерово. 2000. С. 77–78.
- *Быков В. Н., Плужников Н. Н., Чепур С. В. и др.* Оценка противосудорожной активности нестероидных противовоспалительных средств и структурных

аналогов пиразола на модели токсического судорожного синдрома // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2005. № 1. С. 232–233.

- *Варфоломеев С. Д., Мехов А. Т.* Простагландины — молекулярные биорегуляторы. Биокинетика, биохимия, медицина. М.: Изд-во МГУ. 1985. 308 с.
- *Ведяев Ф. П.* Подкорковые механизмы сложных двигательных рефлексов. Л.: Медицина. 1965. 214 с.
- *Воронина Т. А.* Фармакология современных противосудорожных средств / Антиконвульсанты в психотерапевтической и неврологической практике // Под ред. А. М. Вейна, С. Н. Мосолова. СПб. 1994. С. 3–30.
- *Власов Н. П.* Некоторые практические аспекты терапии эпилепсии у взрослых // Consilium Medicum (Журн. доказательной медицины для практикующих врачей). 2004. Т. 6. № 2. С. 116–124.
- *Гладких В. Д., Колосова Н. А., Лошадкин Н. А.* Особенности токсического действия ГАМК-антагонистов «клеточной структуры» норборнанового ряда // Токсикол. вестн. 1995. № 2. С. 10–14.

- *Гладких В. Д., Колосова Н. А., Лошадкин Н. А.* Эффекты совместного действия «бициклогептана» с другими физиологически активными веществами // Токсикол. вестн. 1995. № 6. С. 12–16.
- *Гладких В. Д., Колосова Н. А.* К патогенезу интоксикации конвульсантами «клеточной структуры» // Токсикол. вестн. 2000. № 2. С. 11–16.
- *Гладких В. Д.* Экспериментально-теоретические аспекты выбора приоритетных направлений экспериментальной терапии патологических состояний, инициируемых блокаторами ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение. 2005. № 1(14). С. 183–187.
- *Гладких В. Д., Золотаревская И. В., Чушняков С. П. и др.* Комбинированное применение нестероидных противовоспалительных средств, бензодиазепинов и барбитуратов в противосудорожной терапии при экспериментальных отравлениях норборнаном // Научные труды ГИУВ МО РФ. М. 2005. Т. IV. С. 91.
- *Гладких В. Д., Кирьянов В. В., Бабенко О. В.* Перспективы использования цитопротекторов в комплексной терапии токсического судорожного синдрома различного генеза // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение. 2006. № 1 (15). С. 410–411.

- *Гладких В. Д., Елькин А. И., Иванов В. Б., Назаров В. Б.* Токсикология блокаторов ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов нейрональных мембран. Экспериментально-теоретические аспекты. Киров. 2007. 248 с.
- *Гладких В. Д., Назаров В. Б., Колосова Н. А.* Стратегия выбора приоритетных направлений экспериментальной терапии патологических состояний, инициируемых блокаторами ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов // Реферативный журнал «Химическая и биологическая безопасность». Специальный выпуск, посвященный ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности РФ (2009–2014)». М. 2012. С. 122–130.
- *Гладких В. Д. (Ред.)* Антидотная терапия отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций (руководство). М.: Комментарий. 2014. 272 с.
- *Гладких В. Д., Беловолов А. Ю., Баландин Н. В.* Цитопротекция в системе медицинской реабилитации пострадавших с острыми отравлениями / Журнал «Курортная медицина». 2015. № 2. С. 82–87.
- *Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А.* Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина. 1986. 280 с.

- *Головко А. И., Головко С. И., Зефиоров С. Ю., Софронов Г. А.* Токсикология ГАМК-литиков. СПб. 1996. 141 с.
- *Гончаров Н. В.* Механизмы токсического действия фторацетата и экспериментальная терапия острых отравлений. Автореферат дисс. ... к.б.н. Пушкино. 2008.
- *Гончаров Н. В.* Токсическое действие фторацетатов и разработка эффективных средств терапии / Н.В. Гончаров, Л. М. Глашкина, А. В. Кузнецов, А. С. Радилов // Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России. М. 2003. С. 330.
- *Гуляева Н. В.* Судороги, нейротрофические факторы и препараты, содержащие нейропептиды: назад в будущее? / Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты // Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2013. С. 261–277.
- *Дудина Ю. В.* Состояние NADPH-диафоразы и кальцийсвязывающих белков в нейронах гиппокампальной формации крыс при экспериментальной эпилепсии, вызванной каинатом // Бюл. эксперим. биол. и мед. М.: Изд-во РАМН. 2005. № 3. С. 287–290.
- *Дюмаев К. М.* Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС / К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов. М.: Изд-во института биомедицинской химии РАМН. 1995. 272 с.

- *Елькин А. И., Буслаев Н. Ю., Белых В. Г., Иванов В. Б.* К вопросу о фармакологической активации процессов реабилитации после тяжелых отравлений фосфорорганическими веществами / Тез. 6-й Всеарм. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы современной военной токсикологии». СПб. 1996. С. 37–38.
- *Зенков Р. Л., Притыко А. Т.* Фармакорезистентные эпилепсии. М.: МЕДпресс. 2002. 208 с.
- *Иванов М. Б.* Механизмы формирования повышенной судорожной готовности при интоксикации норборнаном. Автореф. канд. дисс. ... д.м.н. СПб. 1998.
- *Иванов М. Б., Башарин В. А., Бонитенко Е. Ю., Сидоров С. П.* Влияние дельта-сон индуцирующего пептида на действие противосудорожных препаратов при интоксикации антагонистами ГАМК // Материалы Российской научной конференции «Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты». СПб. 2004. С. 345–346.
- *Иванов М. Б., Сидоров С. П.* Рецепторные механизмы судорожной активности при норборнан-пикротоксиновом киндлинге // Медлайн-Ру. Российский биомедицинский журнал. 2004. Т. 5. Ст. 4. С. 15–18.

- *Карлов В. А.* Судорожный эпилептический статус. М.: Медпресс-информ. 2003. 166 с.
- *Карпова М. Н., Крыжановский Г. Н., Абросимов И. Ю.* Противосудорожные и нейротоксические эффекты различных комбинаций фенобарбитала, диазепамы, вальпроата натрия и 1,4-дигидропиридина риодипина // Бюл. exper. биол. М.: Изд-во РАМН. 1994. № 7. С. 14–16.
- *Кирьянов В. В.* Перспективы использования этомерзола и мексидола в качестве средств восстановительного лечения при тяжелых отравлениях блокаторами ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины. СПб. 2005. С. 29–31.
- *Колбасов С. Е., Нечипоренко С. П., Мелихова М. В. и др.* Сравнительная эффективность пентифина и атропина при экспериментальном моделировании аварийных ситуаций на объектах уничтожения химического оружия / Труды института токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания. СПб. 2010. С. 160–163.
- *Крыжановский Г. Н.* Теория генераторных механизмов нейропатологических синдромов // Журнал невропатол. и психиатр. М.: Медиа Сфера. 1976. Т. 76. С. 1630–1740.

- *Крыжановский Г. Н.* Детерминантные структуры в патологии нервной системы. Генераторные механизмы нейропатологических синдромов. М.: Медицина. 1980. 359 с.
- *Крыжановский Г. Н.* Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина. 1997. С. 352.
- *Крыжановский Г. Н.* Патологические интеграции в центральной нервной системе // Бюл. экспер. биол. и мед. 1999. № 3. С. 244–247.
- *Крыжановский Г. Н.* Дизрегуляторная патология. М. Медицина 2002. 330 с.
- *Куценко С. А.* Основы токсикологии. СПб.: Фолиант. 2004. 720 с.
- *Мосолов С. Н.* Основы психофармакологии. М.: Восток. 1996. 288 с.
- Методические указания по порядку применения медицинских средств противохимической защиты. М. ГВМУ МО РФ. 2011. 40 с.

- *Наточин Ю. В.* Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани / Рос. физиолог. журн. 2000. Т. 88. № 2. С. 129–143.
- *Николлс Дж., Мартин А. Р., Валлас Б. Дж. и др.* От нейрона к мозгу (пер. с англ.). М.: Едиториал УРСС. 2003. 671 с.
- *Охотин В. Е., Мотавкин П. А.* Холинергические нейроны коры головного мозга / Морфология. 1998. Т. 187, № 1. С. 31–37.
- *Петров В. И., Пиотровский Л. Б., Григорьев И. А.* Возбуждающие аминокислоты (нейрохимия, фармакология и терапевтический потенциал ВАК-ергических средств). Волгоград. 1997. 168 с.
- *Плужников Н. Н., Быков В. Н., Чепур С. В.* Морфогенез изменений нервных структур при судорожном токсическом синдроме / Материалы Российской научной конференции «Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты». СПб. 2004. С. 131–132.
- *Плужников Н. Н., Чепур С. В., Быков В. Н. и др.* Противосудорожные эффекты производных аденозина при отравлениях фосфорорганическими соединениями и обратимыми ГАМК-антагонистами / Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы химической безопасности в Российской Федерации». СПб. 2007. С. 241–243.

- *Поздеев В. К.* Медиаторные процессы и эпилепсия. Л.: Наука. 1983. 168 с.
- Приказ Минздрава РФ от 20.12. 2012 г. № 1082н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при судорогах».
- Профилактика, клиника, диагностика и лечение острых отравлений в войсках. Методические указания. М.: ГВМУ МО РФ. 2010. 352 с.
- *Раевский К. С.* Оксид азота — новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы // Бюл. экспер. биол. и мед. 1997. № 5. С. 484–490.
- *Румянцева С.А. и др.* Критические состояния в клинической практике. М.: Медицинская книга. 2011. 640 с.
- *Семенов Е. В., Малов А. М., Муковский Л. А. и др.* Антагонисты ионов кальция в терапии отравлений, вызванных ГАМК-литиками // Материалы Российской научной конференции «Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты». СПб. 2004. С. 372–373.
- *Семьянов А. В.* ГАМК-ергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического

ГАМК-опосредованного тормозного действия (обзор) //
Нейрофизиология / Neurophysiology. 2002. Т. 34. № 1. С. 82–92.

- *Семьянов А. В.* Диффузная внесинаптическая нейротрансдукция посредством глутамата и ГАМК. Современная нейробиология и нейронаука. Neuroscience.ru. 2004.
- *Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И.* Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград: Семь ветров. 1999. 638 с.
- *Синицкий В. Н.* Судорожная готовность и механизмы эпилептических припадков. Киев. 1976. 180 с.
- *Сойнов Н. А.* Влияние производных 2-меркаптобензимидазола на восстановление высшей нервной деятельности после тяжелых отравлений фосфорорганическими соединениями: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. М. 2000. 24 с.
- *Сондерс Б.* Химия и токсикология органических соединений фосфора и фтора: Б. Сондерс; перевод с англ. Н. А. Лошадкина и В. В. Смирнова.— М.: Издательство иностранной литературы, 1961. 424 с.
- *Стародубцев А. В., Стародубцева С. И., Огородников И. Н.* Применение мексидола для лечения резистентных

форм эпилепсии взрослых // Тезисы докладов
XII Российского национального конгресса
«Человек и лекарство». М. 2005. С. 553–554.

- *Тейн И.* Митохондриальные нарушения и эпилепсия / Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты // Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2013. С. 557–592.
- *Тринка Е.* Механизм действия противоэпилептических препаратов 3-го поколения, бриварацетама, эсикарбазепина ацетата, перампала и ретигабина — важно для клинициста? / Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты // Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2013. С. 261–277.
- *Цыбуляк Г. Н.* Столбняк. Л. Медицина. 1971. 287 с.
- *Шульга В. Я., Петрунин В. А., Фокин Е. А. и др.* Токсикологические аспекты расследования актов химического терроризма с использованием отравляющих веществ / Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение № 1 (14). 2005. С. 221–223.
- *Шорвон С.* Тонико-клонический эпилептический статус — стратегия лечения / Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты // Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2013. С. 776–807.

- *Элленхорн М. Дж.* (Ред.). Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека (пер. с англ.). М. 2003. Т. 2. С. 693–699.
- *Albus K., Wahab A., Heinemann U.* Standard antiepileptic drugs fail to block epileptiform activity in rat organotypic hippocampal slice cultures. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154(3):709–24. [PubMed: 18414393]
- *Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A.* Guide to Receptors and Channels, 5th Edition. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164(S1):1–324. [PubMed: 21418184]
- *Avoli M., Biagini G., de Curtis M.* Do interictal spikes sustain seizures and epileptogenesis? *Epilepsy Curr.* 2006; 6(6):203–7. [PubMed: 17260060]
- *Arana G., Rosenbaum J.* Handbook of Psychiatric Drug Therapy, 4th ed., 2001. P.221.
- *Armstrong C.M., Hille B.* Voltage-gated ion channels and electrical excitability. *Neuron* 1998; 20:371–80; PMID:9539115; [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80981-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80981-2)
- *Arzimanoglou A.* Dravet syndrome: from electroclinical characteristics to molecular biology. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 8):3–9.

- *Bannai H., Lévi S., Schweizer C., Inoue T., Launey T., Racine V., Sibarita J.B., Mikoshiba K., Triller A.* Activity-dependent tuning of inhibitory neurotransmission based on GABAAR diffusion dynamics. *Neuron*. 2009; 62(5):670–82. [PubMed: 19524526]
- *Barmashenko G., Hefft S., Aertsen A., Kirschstein T., Köhling R.* Positive shifts of the GABA(A) receptor reversal potential due to altered chloride homeostasis is widespread after status epilepticus. *Epilepsia*. 2011; 52(9):1570–8. [PubMed: 21899534]
- *Barton M.E., Klein B.D., Wolf H.H., White H.S.* Pharmacological characterization of the 6Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 47:217–227.
- *Benson J.A., Löw K., Keist R., Mohler H., Rudolph U.* Pharmacology of recombinant gamma-aminobutyric acidA receptors rendered diazepam-insensitive by point-mutated alpha-subunits. *FEBS Lett*. 1998; 431(3):400–4. [PubMed: 9714551]
- *Ben-Ari Y., Gaiarsa J.L., Tyzio R., Khazipov R.* GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev*. 2007; 87(4):1215–84. [PubMed: 17928584]
- *Blaesse P., Airaksinen M.S., Rivera C., Kaila K.* Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron*. 2009; 61:820–838. [PubMed: 19323993]

- *Bormann J., Hamill O.P., Sakmann B.* Mechanism of anion permeation through channels gated by glycine and gamma-aminobutyric acid in mouse cultured spinal neurones. *J. Physiol.* 1987; 385:243–86. [PubMed: 2443667]
- *Bouthour W., Leroy F., Emmanuelli C., Carnaud M., Dahan M., Poncer J.C., Lévi S.* A human mutation in Gabrg2 associated with generalized epilepsy alters the membrane dynamics of GABA(A) receptors. *Cereb. Cortex.* 2012; 22(7):1542–53. [PubMed: 21908847]
- *Bouvard S., Costes N., Bonnefoi F., Lavenne F., Mauguière F., Delforge J., Ryvlin P.* Seizure-related short-term plasticity of benzodiazepine receptors in partial epilepsy: a [11C]flumazenil-PET study. *Brain.* 2005; 128(Pt 6):1330–43. [PubMed: 15758035]
- *Bragin D.E., Sanderson J.L., Peterson S., Connor J.A., Müller W.S.* Development of epileptiform excitability in the deep entorhinal cortex after status epilepticus. *Eur. J. Neurosci.* 2009; 30(4):611–24. [PubMed: 19674083]
- *Brooks-Kayal A.R., Shumate M.D., Jin H., Rikhter T.Y., Coulter D.A.* Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nat Med.* 1998; 4(10):1166–72. [PubMed: 9771750]
- *Buzsáki G., Kaila K., Raichle M.* Inhibition and brain work. *Neuron.* 2007; 56(5):771–83. [PubMed: 18054855]

- *Belardinelli L., Shryock J.C., Fraser H.* Inhibition of late (sustained/persistent) sodium current: a potential drug target to reduce intracellular sodium-dependent calcium overload and its detrimental effects on cardiomyocyte function. *Eur. Heart J. Suppl.* 2004; 6: I3–7; [http://dx.doi.org/10.1016/S1520-765X\(04\)80002-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1520-765X(04)80002-6)
- *Belelli D., Bolger M.B., Gee K.W.* Anticonvulsant profile of the progesterone metabolite 5 α -pregnan-3 α -ol-20-one. *Eur. J. Pharmacol.* 1989;166:325–329. [PubMed]
- *Belelli D., Casula A., Ling A., Lambert J.J.* The influence of subunit composition on the interaction of neurosteroids with GABA(A) receptors. *Neuropharmacology.* 2002; 43:651–661. [PubMed]
- *Beghi E., Gatti G., Tonini C., et al.* Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res.* 2003; 57:1–13.
- *Bertram E.* The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48 (Suppl. 2):65–74.
- *Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H., Perucca E., Tomson T., White H.S.* Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eleventh Eilat Conference (EILAT XI) *Epilepsy Res.* 2013;103:2–30. [PubMed]

- *Bleck T.P.* Refractory status epilepticus. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2005;11:117–120. [PubMed]
- *Borowicz K.K., Piskorska B., Banach M., Czuczwar S.J.* Neuroprotective actions of neurosteroids. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011;2:50. [PMC free article] [PubMed]
- *Budziszewska B., Siwanowicz J., Leśkiewicz M., Jaworska-Feil L., Lason W.* Protective effects of neurosteroids against NMDA-induced seizures and lethality in mice. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998;8:7–12. [PubMed]
- *Brodie M.J., Yuen A.W.* Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study group. *Epilepsy Res* 1997; 26:423–432.
- *Bourgeois B.F.D.* Methods for assessing pharmacodynamic interactions. In *Majkowski J., Bourgeois B., Patsalos P., Mattson R., editors. Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions.* Cambridge University Press; 2005. pp. 193–207.
- *Casida J.E., Nicholson R.A., Palmer C.J.* Trioxabicyclooctanes as probes for the convulsant site of the GABA-gated chloride channel in mammals and arthropods // *Neurotox 88: Mol. Basis Drug and Pestic. Act.* Amsterdam etc. 1988. P. 125–144.

- *Ciceri P., Zhang Y., Shaffer A. F.* Pharmacology of celecoxib in rat brain after kainate administration // *Pharmacol Exp. Ther.* 2002. Vol. 302, № 3. P. 846–852.
- *Ciriza I, Azcoitia I, Garcia-Segura LM.* Reduced progesterone metabolites protect rat hippocampal neurones from kainic acid excitotoxicity in vivo. *J Neuroendocrinol.* 2004;16:58–63. [PubMed]
- *Clare J.J., Tate S.N., Nobbs M., Romanos M.A.* Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets. *Drug Discov. Today* 2000; 5:506–20; PMID:11084387; [http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446\(00\)01570-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6446(00)01570-1)
- *Chamma I., Chevy Q., Poncer J.C., Lévi S.* Role of the neuronal K-Cl co-transporter KCC2 in inhibitory and excitatory neurotransmission. *Front Cell Neurosci.* 2012; 6:5. [PubMed: 22363264]
- *Cohen I., Navarro V., Clemenceau S., Baulac M., Miles R.* On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science.* 2002; 298(5597):1418–1421. [PubMed: 12434059]
- *Cohen A.S., Lin D.D., Quirk G.L., Coulter D.A.* Dentate granule cell GABA(A) receptors in epileptic hippocampus: enhanced synaptic efficacy and altered pharmacology. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 17(8):1607–16. [PubMed: 12752378]

- *Corpéchet C., Young J., Calvel M., Wehrey C., Veltz J.N., Touyer G., Mouren M., Prasad V.V.K., Banner C., Sjövall J., Baulieu E.E., Robel P.* Neurosteroids: 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one and its precursors in the brain, plasma, and steroidogenic glands of male and female rats. *Endocrinology*. 1993;133:1003–1009. [PubMed]
- *Czuczwar S.J., Kaplanski J., Swiderska-Dziewit G., et al.* Pharmacodynamic interactions between antiepileptic drugs: preclinical data based on isobolography. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5:1–6.
- *Czapinski P., Blaszczyk B., Czuczwar S.J.* Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr. Top Med. Chem.* 2005; 5:3–14; PMID:15638774; <http://dx.doi.org/10.2174/1568026053386962>
- *Das A., Wallace G.C. 4th, Holmes C., McDowell M.L., Smith J.A., Marshall J.D., Bonilha L., Edwards J.C., Glazier S.S., Ray S.K., Banik N.L.* Hippocampal tissue of patients with refractory temporal lobe epilepsy is associated with astrocyte activation, inflammation, and altered expression of channels and receptors. *Neuroscience*. 2012; 220:237–46. [PubMed: 22698689]
- *Davies L.M., MacLellan C.L., Corbett D.R., Colbourne F.* Post-ischemic diazepam does not reduce hippocampal CA1 injury and does not improve hypothermic neuroprotection after forebrain ischemia in gerbils. *Brain Res*. 2004;1013:223–229. [PubMed]

- *Djebaili M., Guo Q., Pettus E.H., Hoffman S.W., Stein D.G.* The neurosteroids progesterone and allopregnanolone reduce cell death, gliosis, and functional deficits after traumatic brain injury in rats. *J. Neurotrauma*. 2005;22:106–118. [PubMed]
- *Do Rego J.L., Seong J.Y., Burel D., Leprince J., Luu-The V., Tsutsui K., Tonon M.C., Pelletier G., Vaudry H.* Neurosteroid biosynthesis: enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Front Neuroendocrinol*. 2009;30:259–301. [PubMed]
- *Denac H., Mevissen M., Scholtysik G.* Structure, function and pharmacology of voltage-gated sodium channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2000; 362:453–79; PMID:11138838; <http://dx.doi.org/10.1007/s002100000319>
- *Dichter M.A.* Models of epileptogenesis in adult animals available for antiepileptogenesis drug screening. *Epilepsy Res*. 2006; 68:31–35.
- *Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Ratnaraj N. et al.* Isobolographic characterization of the anticonvulsant interaction profiles of levetiracetam in combination with clonazepam, ethosuximide, phenobarbital and valproate in the mouse pentylenetetrazole-induced seizure model. *Seizure* 2009; 18:607–614.
- *De Guzman P., Inaba Y., Biagini G., Baldelli E., Mollinari C., Merlo D., Avoli M.* Subiculum network excitability is increased

in a rodent model of temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*. 2006; 16(10):843–60. [PubMed: 16897722]

- *Deshpande L.S., Blair R.E., Nagarkatti N., Sombati S., Martin B.R., DeLorenzo R.J.* Development of pharmacoresistance to benzodiazepines but not cannabinoids in the hippocampal neuronal culture model of status epilepticus. *Exp. Neurol.* 2007; 204(2):705–13. [PubMed: 17289026]
- *Dorandeu F.* Efficacy of the ketamine-atropine combination in the delayed treatment of soman-induced status epilepticus / F. Dorandeu, P. Carpentier, D. Baubichon et al. // *Brain Research*. 2005. Vol. 1051. P. 164–175.;
- *Eichler S.A., Kirischuk S., Jüttner R., Schaefermeier P.K., Legendre P., Lehmann T.N., Gloveli T., Grantyn R., Meier J.C.* Glycinergic tonic inhibition of hippocampal neurons with depolarizing GABAergic transmission elicits histopathological signs of temporal lobe epilepsy. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12(6B):2848–66. [PubMed: 19210758]
- *Egebjerg A. et al. Schousboe A., Krogsgaard-Larsen P. (Eds)* Glutamat and GABA-receptor. Transporters. London.: 2002. 328 p.
- *Egri C., Vilin Y.Y., Ruben P.C.* A thermoprotective role of the sodium channel $\beta 1$ subunit is lost with the $\beta 1$ (C121W) mutation. *Epilepsia* 2012; 53:494–505; PMID:22292491; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03389.x>

- *Errington A.C., Stöhr T., Heers C., Lees G.* The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008; 73:157–69; PMID:17940193; <http://dx.doi.org/10.1124/mol.107.039867>
- *Escayg A., Goldin A.L.* Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. *Epilepsia* 2010; 51:1650–8; PMID:20831750; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02640.x>
- *Feinmark S.J., Begum R., Tsvetkov E. et al.* 12-Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid mediate metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression at hippocampal CA3-CA1 synapses // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23, № 36. P. 11427–11435.
- *Inoue Y., Ohtsuka Y., Oguni H. et al.* Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009; 50:2362–2368.
- *Fritsch B, Stott JJ, Joelle Donofrio J, Rogawski MA.* Treatment of early and late kainic acid-induced status epilepticus with the noncompetitive AMPA receptor antagonist GYKI 52466. *Epilepsia.* 2010;51:108–117. [PMC free article] [PubMed]
- *Fisher J.L.* The anticonvulsant stiripentol acts directly as positive allosteric modulator. *Neuropharmacology* 2009; 56:190–197.

- *Farrant M., Kaila K.* The cellular, molecular and ionic basis of GABA(A) receptor signaling. *Prog Brain Res.* 2007; 160:59–87. [PubMed: 17499109]
- *Farrant M., Nusser Z.* Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6(3):215–29. [PubMed: 15738957]
- *Fatima-Shad K., Barry P.H.* Anion permeation in GABA- and glycine-gated channels of mammalian cultured hippocampal neurons. *Proc Biol. Sci.* 1993; 253(1336):69–75. [PubMed: 7690484]
- *Feng H.J., Mathews G.C., Kao C., Macdonald R.L.* Alterations of GABA(A)-receptor function and allosteric modulation during development of status epilepticus. *J. Neurophysiol.* 2008; 99(3):1285–93. [PubMed: 18216225]
- *Feng Z.H., Hao J., Ye L., Dayao C., Yan N., Yan Y., Chu L., Shi F.D.* Overexpression of μ -calpain in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy correlates with clinicopathological characteristics. *Seizure.* 2011; 20(5):395–401. [PubMed: 21315622]
- *Friedman L.K., Pellegrini-Giampietro D.E., Sperber E.F., Bennett M.V., Moshé S.L., Zukin R.S.* Kainate- induced status epilepticus alters glutamate and GABA(A) receptor gene expression in adult rat hippocampus: an in situ hybridization study. *J. Neurosci.* 1994; 14(5 Pt 1):2697–707. [PubMed: 8182436]

- *Frye C.A.* The neurosteroid 3 α ,5 α -THP has antiseizure and possible neuroprotective effects in an animal model of epilepsy. *Brain Res.* 1995;696:113–120. [PubMed]
- *Frye C.A., Bayon L.E.* Prenatal stress reduces the effectiveness of the neurosteroid 3 α ,5 α -THP to block kainic-acid-induced seizures. *Dev. Psychobiol.* 1999;34:227–234. [PubMed]
- *Frye C.A., Scalise T.J.* Anti-seizure effects of progesterone and 3 α ,5 α -THP in kainic acid and perforant pathway models of epilepsy. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;25:407–420. [PubMed]
- *Gasior M., Carter R.B., Goldberg S.R., Witkin J.M.* Anticonvulsant and behavioral effects of neuroactive steroids alone and in conjunction with diazepam. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997;282:543–553. [PubMed]
- *Genazzani A.D., Luisi M., Malavasi B., Strucchi C., Luisi S., Casarosa E., Bernardi F., Genazzani A.R., Petraglia F.* Pulsatile secretory characteristics of allopregnanolone, a neuroactive steroid, during the menstrual cycle and in amenorrheic subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 2002;146:347–356. [PubMed]
- *Girdler S.S., Lindgren M., Porcu P., Rubinow D.R., Johnson J.L., Morrow A.L.* A history of depression in women is associated with an altered GABAergic neuroactive steroid profile. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37:543–553. [PMC free article] [PubMed]

- *Jacob T.C., Moss S.J., Jurd R.* GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008;9:331–343. [PMC free article] [PubMed]
- *Grabenstatter H.L., Ferraro D.J., Williams P.A. et al.* Use of chronic epilepsy models in antiepileptic drug discovery: the effect of topiramate on spontaneous motor seizures in rats with kainate-induced epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46:8–14.
- *Grob D.*, *Archives of Internal Medicine.*1956. V. 98.№ 2. P. 221
- *Grob D., Garlick W.L.* *Bull. Johns. Hop. Hosp.* 1950. № 87. P. 106
- *Gao X.G., Liu Y., Liu X.Z.* Treatment of late lithium-pilocarpine-induced status epilepticus with diazepam. *Epilepsy Res.* 2007; 74(2–3):126–30. [PubMed: 17398071]
- *Gibbs J.W. 3rd, Shumate M.D., Coulter D.A.* Differential epilepsy-associated alterations in postsynaptic GABA(A) receptor function in dentate granule and CA1 neurons. *J. Neurophysiol.* 1997; 77(4):1924–38. [PubMed: 9114245]
- *Goldschen-Ohm MP, Wagner DA, Petrou S, Jones MV.* An epilepsy-related region in the GABA(A) receptor mediates long-distance effects on GABA and benzodiazepine binding sites. *Mol. Pharmacol.* 2010; 77(1):35–45. [PubMed: 19846749]

- *Goodkin H.P., Yeh J.L., Kapur J.* Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABA(A) receptors. *J. Neurosci.* 2005; 25(23):5511–20. [PubMed: 15944379]
- *Goodkin H.P., Sun C., Yeh J.L., Mangan P.S., Kapur J.* GABA(A) receptor internalization during seizures. *Epilepsia.* 48 Suppl. 2007; 5:109–13.
- *Goodkin H.P., Joshi S., Mtchedlishvili Z., Brar J., Kapur J.* Subunit-specific trafficking of GABA(A) receptors during status epilepticus. *J. Neurosci.* 2008; 28(10):2527–38. [PubMed: 18322097]
- *Goodkin H.P., Kapur J.* The impact of diazepam's discovery on the treatment and understanding of status epilepticus. *Epilepsia.* 2009; 50(9):2011–8. [PubMed: 19674049]
- *Hand K.S., Baird V.H., Van Paesschen W., Koeppe M.J., Revesz T., Thom M., Harkness W.F., Duncan J.S., Bowery N.G.* Central benzodiazepine receptor autoradiography in hippocampal sclerosis. *Br. J. Pharmacol.* 1997; 122(2):358–64. [PubMed: 9313947]
- *Huberfeld G., Wittner L., Clemenceau S., Baulac M., Kaila K., Miles R., Rivera C.* Perturbed chloride homeostasis and GABAergic signaling in human temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci.* 2007; 27(37):9866–9873. [PubMed: 17855601]

- *Holmes G.L., Zhao Q.* Choosing the correct antiepileptic drugs: from animal studies to the clinic. *Pediatr. Neurol.* 2008; 38:151–162.
- *Ilie A., Raimondo J.V., Akerman C.J.* Adenosine release during seizures attenuates GABA(A) receptor-mediated depolarization. *J. Neurosci.* 2012; 32(15):5321–32. [PubMed: 22496577]
- *Imoto K., Busch C., Sakmann B., Mishina M., Konno T., Nakai J., Bujo H., Mori Y., Fukuda K., Numa S.* Rings of negatively charged amino acids determine the acetylcholine receptor channel conductance. *Nature.* 1988; 335(6191):645–8. [PubMed: 2459620]
- *Jacob T.C., Moss S.J., Jurd R.* GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9(5):331–43. [PubMed: 18382465]
- *Jones D.M., Esmail N., Maren S., Macdonald R.L.* Characterization of pharmacoresistance to benzodiazepines in the rat Li-pilocarpine model of status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2002; 50(3):301–12. [PubMed: 12200221]
- *Jonker D.M., Voskuyl R.A., Danhof M.* Synergistic combinations of anticonvulsant agents: what is the evidence from animal experiments? *Epilepsia* 2007; 48:412–434.

- *Karoly R., Lenkey N., Juhasz A.O., Vizi E.S., Mike A.* Fast- or slow-inactivated state preference of Na⁺ channel inhibitors: a simulation and experimental study. *PLoS Comput Biol* 2010; 6: e1000818; PMID:20585544; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000818>
- *Kahle K.T., Barnett S.M., Sassower K.C., Staley K.J.* Decreased seizure activity in a human neonate treated with bumetanide, an inhibitor of the Na(+)-K(+)-2Cl(-) cotransporter NKCC1. *J. Child Neurol.* 2009; 24:572–576.
- *Kalia L.V., Kalia S.K., Salter M.W.* NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead. *Lancet Neurol.* 2008; 7:742–755.
- *Kahle K.T., Staley K.J., Nahed B.V., Gamba G., Hebert S.C., Lifton R.P., Mount D.B.* Roles of the cation chloride cotransporters in neurological disease. *Nat. Clin. Pract Neurol.* 2008; 4(9):490–503. [PubMed: 18769373]
- *Kahle K.T., Rinehart J., Lifton R.P.* Phosphoregulation of the Na-K-2Cl and K-Cl cotransporters by the WNK kinases. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1802(12):1150–8. [PubMed: 20637866]
- *Kaila K.* Ionic basis of GABA(A) receptor channel function in the nervous system. *Prog. Neurobiol.* 1994; 42(4):489–537. [PubMed: 7522334]

- *Kaila K., Voipio J.* Postsynaptic fall in intracellular pH induced by GABA-activated bicarbonate conductance. *Nature*. 1987; 330(6144):163–5. [PubMed: 3670401]
- *Kaminski R.M., Livingood M.R., Rogawski M.A.* Allopregnanolone analogs that positively modulate GABA receptors protect against partial seizures induced by 6-Hz electrical stimulation in mice. *Epilepsia*. 2004;45:864–867. [PubMed]
- *Kasperaviciute D., Sisodiya S.M.* Epilepsy pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2009; 10:817–836.
- *Kokate T.G., Svensson B.E., Rogawski M.A.* Anticonvulsant activity of neurosteroids: correlation with γ -aminobutyric acid-evoked chloride current potentiation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994;270:1223–1229. [PubMed]
- *Kokate T.G., Cohen A.L., Karp E., Rogawski M.A.* Neuroactive steroids protect against pilocarpine- and kainic acid-induced limbic seizures and status epilepticus in mice. *Neuropharmacology*. 1996;35:1049–1056. [PubMed]
- *Kokate T.G., Yamaguchi S., Pannell L.K., Rajamani U., Carroll D.M., Grossman A.B., Rogawski M.A.* Lack of anticonvulsant tolerance to the neuroactive steroid pregnanolone in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;287:553–558. [PubMed]

- *Krumholz A., Wiebe S., Gronseth G., Shinnar S., Levisohn P., Ting T. et al.*; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007; 69:1996–2007; PMID:18025394; <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000285084.93652.43>
- *Kuhmonen J., Lukkarinen J., Gröhn O., Jolkkonen J., Sivenius J.* Diazepam does not reduce infarct size in rats subjected to transient occlusion of the middle cerebral artery when normothermia is maintained. *J. Pharm. Pharmacol.* 2002;54:1565–1569. [PubMed]
- *Kulkarni S. K., Ticku M. K.* Interaction between GABAergic anticonvulsants and the NMDA-receptor antagonist MES- and picrotoxin-induced convulsions in rats // *Life Sci.* 1989. Vol. 44, №18. P. 1317–1323.
- *Kwan P, Brodie M.J.* Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314–319.
- *Leśkiewicz M., Budziszewska B., Jaworska-Feil L., Lasoń W.* Effects of neurosteroids on kainate-induced seizures, neurotoxicity and lethality in mice. *Pol J Pharmacol.* 1997;49:411–417. [PubMed]

- *Lees G., Shipton E.* Voltage-gated sodium channels in nociception and their potential as targets for new drugs in treatment of chronic neuropathic pain. *Curr. Anaesth. Crit. Care* 2009; 20:204–8; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cacc.2009.06.002>
- *Liang J., Suryanarayanan A., Chandra D., Homanics G.E., Olsen R.W., Spigelman I.* Functional consequences of GABA(A) receptor $\alpha 4$ subunit deletion on synaptic and extrasynaptic currents in mouse dentate granule cells. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2008;32:19–26. [PubMed]
- *Lonsdale D., Burnham W.M.* The anticonvulsant effects of allopregnanolone against amygdala-kindled seizures in female rats. *Neurosci. Lett.* 2007;411:147–151. [PubMed]
- *Loscher W., Honack D.* Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 232:147–158.
- *Lossin C., Shahangian S., Rogowski M.A.* Allopregnanolone treatment in a rat pediatric status epilepticus model: Comparison with diazepam. *Epilepsy Curr.* 2013;13(Suppl 1):418. (Abst 3.220)
- *Luisi S., Petraglia F., Benedetto C., Nappi R.E., Bernardi F., Fadalti M., Reis F.M., Luisi M., Genazzani A.R.* Serum allopregnanolone levels in pregnant women: changes

during pregnancy, at delivery, and in hypertensive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:2429–2433. [PubMed]

- *Luszczki J.J., Czuczwar S.J.* Preclinical profile of combinations of some second-generation antiepileptic drugs: an isobolographic analysis. *Epilepsia.* 2004; 45:895–907.
- *Lukawski K., Swiderska G., Czuczwar S.J.* Effect of ethacrynic acid on the anticonvulsant activity of the second-generation antiepileptics against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Epilepsy Res.* 2009; 87:190–196.
- *Mareš P., Mikulecká A., Haugvicová R., Kasal A.* Anticonvulsant action of allopregnanolone in immature rats. *Epilepsy Res.* 2006;70:110–117. [PubMed]
- *Mayer S.A., Claassen J., Lokin J., Mendelsohn E., Dennis L.J., Fitzsimmons B.F.* Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch. Neurol.* 2002;59:205–210. [PubMed]
- *Mantegazza M., Curia G., Biagini G., Ragsdale D.S., Avoli M.* Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2010; 9:413–24; PMID:20298965; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70059-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70059-4)

- *Masuda Y., Utsui Y., Shiraishi Y. et al.* Evidence for a synergistic interaction between phenytoin and phenobarbital in experimental animals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981; 217:805–811. Meadows L.S., Malhotra J., Loukas A., Thyagarajan V., Kazen-Gillespie K.A., Koopman M.C. et al. Functional and biochemical analysis of a sodium channel β 1 subunit mutation responsible for generalized epilepsy with febrile seizures plus type 1. *J. Neurosci.* 2002; 22:10699–709; PMID:12486163
- *Meisler M.H., Kearney J.A.* Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J. Clin. Invest.* 2005; 115:2010–7; PMID:16075041; <http://dx.doi.org/10.1172/JCI25466>
- *Miceli F., Soldovieri M.V., Martire M., Taglialatela M.* Molecular pharmacology and therapeutic potential of neuronal Kv7-modulating drugs. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8:65–74.
- *Morrison P.F., Pyzik P.L., Hamdy R. et al.* The influence of concurrent anticonvulsants on the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2009; 50:1999–2001.
- *Myhrer T.* Antiparkinson drugs used as prophylactics against nerve agents: studies of cognitive side effects in rats / T. Myhrer, S. Enger, P. Aas // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008. Vol. 89. P. 633–638.
- *Naylor D.E., Liu H., Wasterlain C.G.* Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism

for pharmacoresistance in status epilepticus. *J. Neurosci.* 2005; 25(34):7724–33. [PubMed: 16120773]

- *Neligan A., Shorvon S.D.* The history of status epilepticus and its treatment. *Epilepsia.* 50 Suppl. 2009; 3:56–68.
- *Niwa F., Bannai H., Arizono M., Fukatsu K., Triller A., Mikoshiba K.* Gephyrin-independent GABA(A) R mobility and clustering during plasticity. *PLoS One.* 2012; 7(4): e36148. [PubMed: 22563445]
- *Nyberg S., Bäckström T., Zingmark E., Purdy R.H., Poromaa I.S.* Allopregnanolone decrease with symptom improvement during placebo and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in women with severe premenstrual syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23:257–266. [PubMed]
- *Palma E., Amici M., Sobrero F., Spinelli G., Di Angelantonio S., Ragozzino D., Mascia A., Scoppetta C., Esposito V., Miledi R., Eusebi F.* Anomalous levels of Cl⁻ transporters in the hippocampal subiculum from temporal lobe epilepsy patients make GABA excitatory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(22):8465–8. [PubMed: 16709666]
- *Papadopoulos T., Soykan T.* The role of collybistin in gephyrin clustering at inhibitory synapses: facts and open questions. *Front Cell. Neurosci.* 2011; 5:11. [PubMed: 21738498]

- *Pathak H.R., Weissinger F., Terunuma M., Carlson G.C., Hsu F.C., Moss S.J., Coulter D.A.* Disrupted dentate granule cell chloride regulation enhances synaptic excitability during development of temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci.* 2007; 27:14012–14022. [PubMed: 18094240]
- *Payne J.A.* Functional characterization of the neuronal-specific K-Cl cotransporter: implications for [K⁺]_o regulation. *Am. J. Physiol.* 1997; 273(5 Pt 1): C1516–25. [PubMed: 9374636]
- *Payne J.A., Rivera C., Voipio J., Kaila K.* Cation-chloride cotransporters in neuronal communication, development and trauma. *Trends Neurosci.* 2003; 26(4):199–206. [PubMed: 12689771]
- *Peng Z., Huang C.S., Stell B.M., Mody I., Houser C.R.* Altered expression of the delta subunit of the GABA(A) receptor in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci.* 2004; 24(39):8629–39. [PubMed: 15456836]
- *Puia G., Santi M.R., Vicini S., Pritchett D.B., Purdy R.H., Paul S.M., Seeburg P.H., Costa E.* Neurosteroids act on recombinant human GABAA receptors. *Neuron.* 1990; 4(5):759–65. [PubMed: 2160838]
- *Puskarjov M., Ahmad F., Kaila K., Blaesse P.* Activity-Dependent Cleavage of the K-Cl Cotransporter KCC2 Mediated by Calcium-Activated Protease Calpain. *J. Neurosci.* 2012; 32(33):11356–64. [PubMed: 22895718]

- *Pařízek A., Hill M., Kancheva R., Havlíková H., Kancheva L., Cindr J., Pašková A, Pouzar V, Černý I, Drbohlav P, Hájek Z, Stárka L.* Neuroactive pregnanolone isomers during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:395–403. [PubMed]
- *Payandeh J., Gamal El-Din T.M., Scheuer T., Zheng N., Catterall W.A.* Crystal structure of a voltage-gated sodium channel in two potentially inactivated states. *Nature* 2012; 486:135–9; PMID:22678296
- *Paul S.M., Purdy R.H.* Neuroactive steroids. *FASEB J.* 1992;6:2311–2322. [PubMed]
- *Reddy D.S., Gould J., Gangisetty O.* A mouse kindling model of perimenstrual catamenial epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;341:784–789. [PMC free article] [PubMed]
- *Reddy D.S., Rogawski M.A.* Chronic treatment with the neuroactive steroid ganaxolone in the rat induces anticonvulsant tolerance to diazepam but not to itself. *J. Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:1241–1248. [PubMed]
- *Peltola J. et al.* Retrospective evaluation of 135 patients with focal epilepsy treated with duotherapy. Twenty-seven per cent of the patients became seizure-free. Patients were treated with 35 different AED combinations, with the most efficacious being valproate/lamotrigine and Pollard J.R., French J. Clinical studies of pharmacodynamic interactions. In Majkowski J., Bourgeois

B.F.D., Patsalos P.N., Mattson R.H., editors. Antiepileptic drugs: combination therapy and interactions. Cambridge University Press; 2008; 17:276–280 2005. pp. 228–240.

- *Pepicelli O., Fedele E., Bonanno G.* In vivo activation of N-methyl-D-aspartate receptors in the rat hippocampus increases prostaglandin E2 extracellular levels and triggers lipid peroxidation through cyclooxygenase-mediated mechanisms // *J. Neurochemistry.* 2002. Vol. 81. P. 1028–1034.
- *Ragsdale D.S., McPhee J.C., Scheuer T., Catterall W.A.* Common molecular determinants of local anesthetic, antiarrhythmic, and anticonvulsant block of voltage-gated Na⁺ channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93:9270–5; PMID:8799190; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.93.17.9270>
- *Ragsdale D.S., Avoli M.* Sodium channels as molecular targets for antiepileptic drugs. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 26:16–28; PMID:9600622; [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(97\)00054-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(97)00054-4)
- *Reddy D.S., Rogawski M.A.* Enhanced anticonvulsant activity of neuroactive steroids in a rat model of catamenial epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42:337–344. [PubMed]
- *Reddy D.S., Rogawski M.A.* Neurosteroids — Endogenous Regulators of Seizure Susceptibility and Role in the Treatment of Epilepsy. In: *Noebels J.L., Avoli M., Rogawski M.A., Olsen R.W.,*

Delgado-Escueta A.V., editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. Oxford University Press; New York: 2012. pp. 984–1002. (Contemporary Neurology Series 80). [PubMed]

- *Remy S., Beck H.* Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*. 2006; 129(Pt 1):18–35. [PubMed: 16317026]
- *Rice A., Rafiq A., Shapiro S.M., Jakoi E.R., Coulter D.A., DeLorenzo R.J.* Long-lasting reduction of inhibitory function and gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit mRNA expression in a model of temporal lobe epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93(18):9665–9. [PubMed: 8790388]
- *Rice A.C., DeLorenzo R.J.* N-methyl-D-aspartate receptor activation regulates refractoriness of status epilepticus to diazepam. *Neuroscience*. 1999; 93(1):117–23. [PubMed: 10430476]
- *Rivera C., Voipio J., Thomas-Crusells J., Li H., Emri Z., Sipilä S., Payne J.A., Minichiello L., Saarma M., Kaila K.* Mechanism of activity-dependent downregulation of the neuron-specific K-Cl cotransporter KCC2. *J Neurosci*. 2004; 24(19):4683–4691. [PubMed: 15140939]
- *Rivera C., Voipio J., Kaila K.* Two developmental switches in GABAergic signalling: the K⁺-Cl⁻-cotransporter KCC2 and carbonic anhydrase CAVII. *J Physiol*. 2005; 562(Pt 1):27–36. [PubMed: 15528236]

- *Ryvlin P., Bouvard S., Le Bars D., De Lamérie G., Grégoire M.C., Kahane P., Froment J.C., Mauguière F.* Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain*. 1998; 121(Pt 11):2067–81. [PubMed: 9827767]
- *Rudolph U., Knoflach F.* Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA(A) receptor subtypes. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011; 10(9):685–97. [PubMed: 21799515]
- *Saiepour L., Fuchs C., Patrizi A., Sassoè-Pognetto M., Harvey R.J., Harvey K.* Complex role of collybistin and gephyrin in GABA(A) receptor clustering. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(38):29623–31. [PubMed: 20622020]
- *Rogawski M.A.* Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. *Epilepsy Res.* 2006; 69:273–294.
- *Sandhya T.L., Horroks L. A., Farooqui A. A.* A light and electron study of cytoplasmic phospholipase A2 and cyclooxygenase-2 in the hippocampus after kainate lesions // *Brain Res.* 1998. № 788. P. 223–231.
- *Sayeed I., Guo Q., Hoffman S.W., Stein D.G.* Allopregnanolone, a progesterone metabolite, is more effective than progesterone in reducing cortical infarct volume after transient middle cerebral artery occlusion. *Ann Emerg Med.* 2006;47:381–389. [PubMed]

- *Schüle C., Eser D., Baghai T.C., Nothdurfter C., Kessler J.S., Rupprecht R.* Neuroactive steroids in affective disorders: target for novel antidepressant or anxiolytic drugs? *Neuroscience*. 2011;191:55–77. [PubMed]
- *Silbergleit R., Durkalski V., Lowenstein D., Conwit R., Pancioli A., Palesch Y., Barsan W.* NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366:591–600. [PMC free article] [PubMed]
- *Sheets P.L., Heers C., Stoehr T., Cummins T.R.* Differential block of sensory neuronal voltage-gated sodium channels by lacosamide [(2R)-2-(acetylamino)-N-benzyl-3-methoxypropanamide], lidocaine, and carbamazepine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 326:89–99; PMID:18378801; <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.107.133413>
- *Sarkar J., Wakefield S., MacKenzie G., Moss S.J., Maguire J.* Neurosteroidogenesis is required for the physiological response to stress: role of neurosteroid-sensitive GABA(A) receptors. *J. Neurosci.* 2011; 31(50):18198–210. [PubMed: 22171026]
- *Shcherbatko A., Ono F., Mandel G., Brehm P.* Voltage-dependent sodium channel function is regulated through membrane mechanics. *Biophys. J.* 1999; 77:1945–59; PMID:10512815; [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(99\)77036-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77036-0)

- *Stephen L.J., Brodie M.J.* Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure*. 2002; 11:349–351.
- *Savic I., Persson A., Roland P., Pauli S., Sedvall G., Widén L.* In-vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet*. 1988; 2(8616):863–6. [PubMed: 2902315]
- *Shih T.M.* Control of nerve-agent-induced seizures is critical for neuroprotection and survival / T. M. Shih, S. M. Domiho, J. H. McDonough // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003. Vol.188, P. 69–80
- *Shin H.J., Jeon B.T., Kim J., Jeong E.A., Kim M.J., Lee D.H., Kim H.J., Kang S.S., Cho G.J., Choi W.S., Roh G.S.* Effect of the calcineurin inhibitor FK506 on K⁺-Cl⁻-cotransporter 2 expression in the mouse hippocampus after kainic acid-induced status epilepticus. *J. Neural. Transm.* 2012; 119(6):669–77. [PubMed: 22160488]
- *Shorvon S.* Super-refractory status epilepticus: An approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia*. 52 Suppl. 2011; 8:53–6.
- *Smith K.R., Muir J., Rao Y., Browarski M., Gruenig M.C., Sheehan D.F., Haucke V., Kittler J.T.* Stabilization of GABA(A) receptors at endocytic zones is mediated by an AP2 binding motif within the GABA(A) receptor β 3 subunit. *J. Neurosci.* 2012; 32(7):2485–98. [PubMed: 22396422]

- *Sombati S., Delorenzo R.J.* Recurrent spontaneous seizure activity in hippocampal neuronal networks in culture. *J. Neurophysiol.* 1995; 73(4):1706–11. [PubMed: 7643176]
- *Song I., Savtchenko L., Semyanov A.* Tonic excitation or inhibition is set by GABA(A) conductance in hippocampal interneurons. *Nat Commun.* 2011; 2:376. [PubMed: 21730957]
- *Staley K.* Enhancement of the excitatory actions of GABA by barbiturates and benzodiazepines. *Neurosci Lett.* 1992; 146(1):105–7. [PubMed: 1282225]
- *Staley K., Hellier J.L., Dudek F.E.* Do interictal spikes drive epileptogenesis? *Neuroscientist.* 2005; 11(4):272–6. [PubMed: 16061513]
- *Stell B.M., Brickley S.G., Tang C.Y., Farrant M., Mody I.* Neuroactive steroids reduce neuronal excitability by selectively enhancing tonic inhibition mediated by δ subunit-containing GABA(A) receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:14439–14444. [PMC free article] [PubMed]
- *Sun C., Mtchedlishvili Z., Erisir A., Kapur J.* Diminished neurosteroid sensitivity of synaptic inhibition and altered location of the $\alpha 4$ subunit of GABA(A) receptors in an animal model of epilepsy. *J. Neurosci.* 2007;27:12641–12650. [PMC free article] [PubMed]

- *Tatulian L., Delmas P., Abogadie F.C., Brown D.A.* Activation of expressed KCNQ potassium currents and native neuronal M-type potassium currents by the anticonvulsant drug retigabine. *J. Neurosci* 2001; 21:5535–5545.
- *Tallarida R.J.* Drug synergism: its detection and applications. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 298:865–872.
- *Tammaro P., Conti F., Moran O.* Modulation of sodium current in mammalian cells by an epilepsy-correlated beta 1-subunit mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291:1095–101; PMID:11866477; <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2002.6570>
- *Timby E., Balgård M., Nyberg S., Spigset O., Andersson A., Porankiewicz-Asplund J., Purdy R.H., Zhu D., Bäckström T., Poromaa I.S.* Pharmacokinetic and behavioral effects of allopregnanolone in healthy women. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;186:414–424. [PubMed]
- *Thompson C.H., Kahlig K.M., George A.L. Jr.* SCN1A splice variants exhibit divergent sensitivity to commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2011; 52:1000–9; PMID:21453355; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03040.x>
- *Terunuma M., Xu J., Vithlani M., Sieghart W., Kittler J., Pangalos M., Haydon P.G., Coulter D.A., Moss S.J.* Deficits in phosphorylation of GABA(A) receptors by intimately associated protein kinase

C activity underlie compromised synaptic inhibition during status epilepticus. *J Neurosci.* 2008; 28(2):376–84. [PubMed: 18184780]

- *Thompson S.M., Gähwiler B.H.* Activity-dependent disinhibition. II. Effects of extracellular potassium, furosemide, and membrane potential on ECl⁻ in hippocampal CA3 neurons. *J. Neurophysiol.* 1989; 61(3):512–23. [PubMed: 2709097]
- *Treiman D.M.* The role of benzodiazepines in the management of status epilepticus. *Neurology.* 1990; 40(5 Suppl 2):32–42. [PubMed: 2159132]
- *Treiman D.M., Walton N.Y., Kendrick C.* A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res.* 1990; 5(1):49–60. [PubMed: 2303022]
- *Treiman D.M., Meyers P.D., Walton N.Y., Collins J.F., Colling C., Rowan A.J., Handforth A., Faught E., Calabrese V.P., Uthman B.M., Ramsay R.E., Mamdani M.B.* A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339(12):792–8. [PubMed: 9738086]
- *Turkmen S., Backstrom T., Wahlstrom G., Andreen L., Johansson I.M.* Tolerance to allopregnanolone with focus on the GABA-A receptor. *Br J Pharmacol.* 2011;162:311–327. [PMC free article] [PubMed]

- *Turski L., Cavalheiro E.A., Czuczwar S.J., Turski W.A., Kleinrok Z.* The seizures induced by pilocarpine: behavioral, electroencephalographic and neuropathological studies in rodents. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1987;39:545–555. [PubMed]
- *Vaitkevicius H., Ng M., Moura L., Rosenthal E., Westover M.B., Rosand J., Rogawski M.A., Reddy K., Cole A.J.* Successful allopregnanolone treatment of new onset refractory status epilepticus (NORSE) syndrome: first in man experience. *The 4th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures. Final Programme.* 2013:124. (Abstract P29). <http://www.statusepilepticus2013.eu/>
- *Van Vliet E.A., Edelbroek P.M., Gorter J.A.* Improved seizure control by alternating therapy of levetiracetam and valproate in epileptic rats. *Epilepsia.* 2009 [Epub ahead of print].
- *Verheugen J.A., Fricker D., Miles R.* Noninvasive measurements of the membrane potential and GABAergic action in hippocampal interneurons. *J. Neurosci.* 1999; 19(7):2546–55. [PubMed: 10087068]
- *Vicini S., Mienville J.M., Costa E.* Actions of benzodiazepine and beta-carboline derivatives on gamma-aminobutyric acid-activated Cl⁻ channels recorded from membrane patches of neonatal rat cortical neurons in culture. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987; 243(3):1195–201. [PubMed: 2447266]

- *Viitanen T., Ruusuvuori E., Kaila K., Voipio J.* The K⁺-Cl cotransporter KCC2 promotes GABAergic excitation in the mature rat hippocampus. *J. Physiol.* 2010; 588(Pt 9):1527–40. [PubMed: 20211979]
- *Vivash L., Tostevin A., Liu D.S., Dalic L., Dedeurwaerdere S., Hicks R.J., Williams D.A., Myers D.E., O'Brien T.J.* Changes in hippocampal GABAA/cBZR density during limbic epileptogenesis: relationship to cell loss and mossy fibre sprouting. *Neurobiol. Dis.* 2011; 41(2):227–36. [PubMed: 20816783]
- *Wahab A., Albus K., Gabriel S., Heinemann U.* In search of models of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia.* 51 Suppl. 2010; 3:154–9.
- *Walton N.Y., Treiman D.M.* Response of status epilepticus induced by lithium and pilocarpine to treatment with diazepam. *Exp. Neurol.* 1988; 101(2):267–75. [PubMed: 3396644]
- *Watanabe M., Wake H., Moorhouse A.J., Nabekura J.* Clustering of neuronal K⁺-Cl-cotransporters in lipid rafts by tyrosine phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(41):27980–8. [PubMed: 19679663]
- *Wotring V.E., Chang Y., Weiss D.S.* Permeability and single channel conductance of human homomeric rho1 GABA(C) receptors. *J. Physiol.* 521 Pt. 1999; 2:327–36.

- *Wong P. T.H.* Interaction of indomethacin central GABA systems // *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.* 1993. Vol. 324. P. 5–16.
- *Wieland S., Belluzzi J.D., Stein L., Lan N.C.* Comparative behavioral characterization of the neuroactive steroids 3 α -OH,5 α -pregnan-20-one and 3 α -OH,5 β -pregnan-20-one in rodents. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;118:65–71. [PubMed]
- *White H.S.* Preclinical development of antiepileptic drugs: past, present, and future directions. *Epilepsia*. 2003; 44 (Suppl 7):2–8.
- *Wojda E., Wlaz A., Patsalos P.N., Luszczki J.J.* Isobolographic characterization of interactions of levetiracetam with the various antiepileptic drugs in the mouse 6Hz psychomotor seizure model. *Epilepsy Res*. 2009; 86:163–174.
- *Zarnowska I., Luszczki J.J., Zarnowski T., et al.* Pharmacodynamic and pharmacokinetic.
- **Interactions between common antiepileptic drugs and acetone, the chief anticonvulsant ketone body elevated in the ketogenic diet in mice. *Epilepsia*. 2009; 50:1132–1140.**
- *Yu F.H., Yarov-Yarovoy V., Gutman G.A., Catterall W.A.* Overview of molecular relationships in the voltage-gated

ion channel superfamily. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57:387–95; PMID:16382097; <http://dx.doi.org/10.1124/pr.57.4.13>

- *Wimmer V.C., Reid C.A., Mitchell S., Richards K.L., Scaf B.B., Leaw B.T. et al.* Axon initial segment dysfunction in a mouse model of genetic epilepsy with febrile seizures plus. *J. Clin. Invest.* 2010; 120:2661–71; PMID:20628201; <http://dx.doi.org/10.1172/JCI42219>
- *Zhang X., Ren W., DeCaen P., Yan C., Tao X., Tang L. et al.* Crystal structure of an orthologue of the NaChBac voltage-gated sodium channel. *Nature* 2012; 486:130–4; PMID:22678295
- *Zhang C.L., Dreier J.P., Heinemann U.* Paroxysmal epileptiform discharges in temporal lobe slices after prolonged exposure to low magnesium are resistant to clinically used anticonvulsants. *Epilepsy Res.* 1995; 20(2):105–11. [PubMed: 7750506]
- *Zhu X., Han X., Blendy J.A., Porter B.E.* Decreased CREB levels suppress epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 2012; 45(1):253–63. [PubMed: 21867753]
- *Zolkowska D., Dhir A., Cooke G.R., Wu C., Zhu L., Wulff H., Rogawski M.A.* Anticonvulsant activity of intravenous and intramuscular allopregnenalone. *Epilepsy Curr.* 2013;13(Suppl 1):11. (Abst 1.023)

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Антиконвульсанты в токсикологической практике

Формат 70 × 100 $\frac{1}{16}$. Тираж 400 экз.

Предпечатная подготовка

ООО «Комментарий»

123557, Москва, Электрический пер., 3/10 стр. 1

Ответственный редактор И. А. Жеребкина

Корректор Н. А. Александрова

Дизайн и верстка А. Е. Простов

Отпечатано в ППП «Типография «Наука»

121099, Москва, Шубинский пер., 6

Заказ №