Л.Р. Зенков[1], А.А. Шатенштейн[2]

[1]Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, лабратория клинической нейрофизиологии,
[2]Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Эпилепсия и никотин: клинические наблюдения и обзор литературы

Контакты**: Леонид Ростиславович Зенков **zenkov@mmascience.ru
Contact**: Leonid Rostislavovich Zenkov **zenkov@mmascience.ru

Курение табака (*Nicotiana tabacum*) — наиболее распространенное расстройство зависимости. В России, по данным Роспотребнадзора, курят постоянно 65% мужчин и 30% женщин [1]. Общеизвестен вклад табакокурения в показатели смертности и заболеваемости населения во всем мире [2—4]. Поскольку эпилепсия в свою очередь является самым распространенным из всех серьезных заболеваний мозга, область пересечения этих двух расстройств представляет значительную медицинскую проблему. Популяционные исследования в нескольких странах показали, что курение среди пациентов с эпилепсией наблюдается во много раз чаще, чем в общей популяции, и является важным фактором ухудшения здоровья и качества жизни больных. Исходя из этих исследований, сформулирована общая рекомендация для проведения мероприятий, направленных на избавление пациентов с эпилепсией от данной формы зависимости [5—9]. Помимо общих положений, касающихся вреда курения, имеются специфические взаимоотношения между эпилепсией и главным фармакологическим агентом курения — никотином — на уровне как фармакодинамики, так и фармакокинетики. Цель настоящего сообщения — демонстрация в контексте обсуждения двух клинических наблюдений проблем, связанных с курением при лечении эпилепсии, и обзор литературы, посвященной роли никотина при эпилепсии.

Наблюдение 1

***Больная Н.**, 22 лет, обратилась в клинику по поводу двух, последовавших с интервалом в месяц генерализованных тонико-клонических припадков во сне, возникших после предшествующей депривации сна. В возрасте 2 лет отмечен фебрильный припадок, после которого, по невыясненной причине, нерегулярно назначался клоназепам в дозе 1 мг вечером. В 14 лет на фоне отмены клоназепама был приступ с падением и потерей сознания. С 16 лет назначен орфирил в дозе 300 мг/сут, который больная принимала в течение 3 лет. В 19 лет при отмене орфирила появились «вздрагивания» рук по утрам после недосыпания, которые наблюдаются до сих пор, в связи с чем снова был назначен клоназепам в дозе 1,5 мг/сут с неполным контролем «вздагиваний». В это время на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) эпилептиформной активности не выявлялось. Наблюдалась избыточная бета-активность, вероятно, связанная с приемом клоназепама. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) структурной патологии не выявлено. Пациентка успешно училась в колледже. Учитывая редкость генерализованных тонико-клонических приступов и спровоцированность «вздагиваний» депривацией сна, было рекомендовано воздержаться от длительной базовой противоэпилептической терапии. Во избежание развития толерантности к клоназепаму и зависимости от него проведена постепенная (по 0,25 мг в неделю) его отмена. Рекомендовано соблюдать режим сна и упорядочить образ жизни.*

После отмены клоназепама эпизодические утренние «вздрагивания» рук возобновились. Был поставлен диагноз «доброкачественно протекающая юношеская миоклоническая эпилепсия» и начато лечение леветирацетамом (кеппра) по 250 мг 2 раза в день. В течение года приступов не было, но затем на фоне этого лечения стали эпизодически возникать приступы «вздрагивания», связанные с эмоциональным и физическим перенапряжением. На ЭЭГ ни при фоновом исследовании, ни при функциональных пробах эпилептиформной активности не выявлялось. Доза кеппры была увеличена до 750 мг/сут, приступы прекратились.

При контрольном наблюдении через 3 мес — приступов нет, ЭЭГ — в норме. Тогда же пациентка сообщила, что с 16 лет курит по 10 и более сигарет в день. Настоятельно рекомендовано бросить курить. Через месяц пациентка сообщила по телефону, что приступы «вздрагиваний» возобновились, приняли характер серий продолжительностью до 10—15 мин. При более подробном опросе выяснилось, что приступ переживается как мгновенная «икота» только без моторного компонента, затем следуют чувство жара, подергивание лица, которое, вероятно, не заметно окружающим, «удар» в голову и плохое настроение. Продолжительность одиночного приступа — около 10—20 с.

Доза кеппры была увеличена до 1000 мг/сут, в течение последующего месяца приступов не было. Однако через 2 мес пациентка на приеме сообщила, что после короткого улучшения приступы возобновились с прежней интенсивностью и что она наконец бросила курить. На ЭЭГ — генерализованные разряды острых волн амплитудой до 400 мкВ с преобладанием в лобных отделах, компьютерное картирование выявило их источники в префронтальных отделах лобной коры (рис. 1). Учитывая новые данные о клинике припадков и характер разрядов эпилептиформной активности, диагноз был переквалифицирован в криптогенную лобно-долевую эпилепсию из префронтальной коры. Доза кеппры была увеличена до 1250 мг/сут и рекомендовано дальнейшее ее наращивание по 250 мг при повторении припадков. На протяжении последующих 3 мес, несмотря на увеличение дозы кеппры до 2000 мг/сут, продолжались ежедневные, иногда серийные приступы, а на ЭЭГ сохранялись эпилептиформные разряды. Пациентка обратила внимание на то, что возобновление приступов совпадало с пе-

риодами неудачных попыток бросить курить, а их постоянное наличие — с полным отказом от курения. В периоды выкуривания 10 и более сигарет в день приступов не было. С определенным скептицизмом и сожалением пациентке рекомендовано возобновить курение, что привело к полному прекращению приступов и эпилептиформной активности на фоне лечения кеппрой по 2000 мг/сут (рис. 2). В ходе 3-месячного наблюдения пациентка отрегулировала режим курения (6—8 сигарет в день), что обеспечило ремиссию. Дана рекомендация заменить курение сигарет эквивалентными медицинскими источниками никотина (никоретте или никвитин), которой пациентка пока не воспользовалась. Ремиссия продолжается 12 мес.

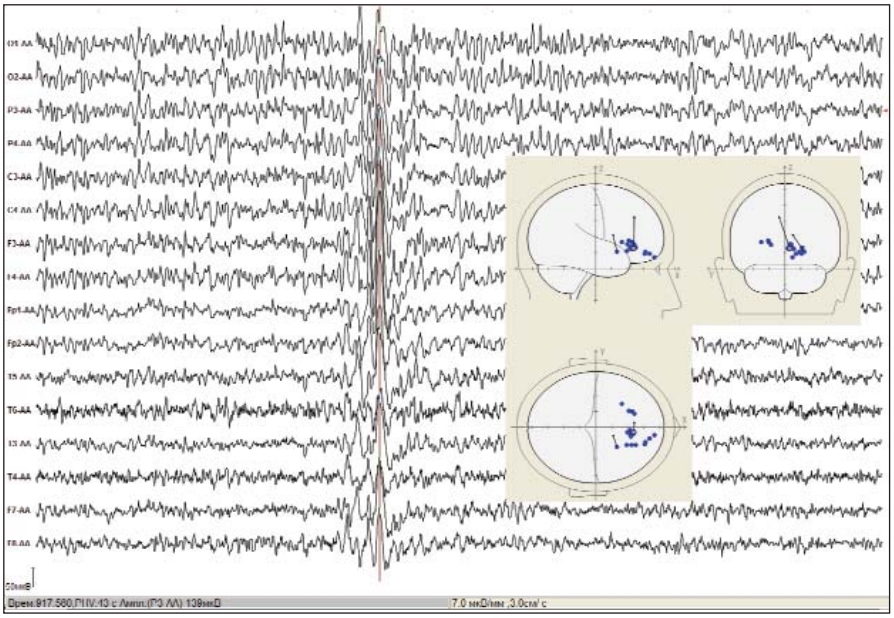

Рис. 1. *ЭЭГ пациентки Т., 22 лет, с лобно-долевой эпилепсией в период рецидива припадков, совпавшего с прекращением курения. Эпилептиформные разряды из префронтальной коры. Справа — трехмерная локализация источников этих разрядов. Лечение кеппрой в дозе 2000 мг/сут. На той же дозе при выкуривании ⩾6—7 сигарет/сут ни приступов, ни эпилептиформной активности на ЭЭГ нет*

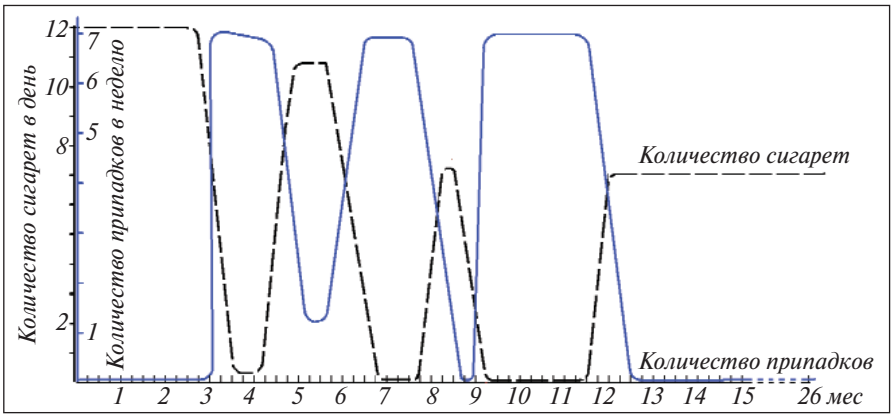

Рис. 2. *Колебания числа припадков и числа выкуриваемых сигарет в ходе попыток бросить курить у пациентки Т., 22 лет, на фоне лечения кеппрой в дозе 750—2000 мг/сут*

В данном наблюдении имеется несколько заслуживающих обсуждения моментов. Пациентка длительно нерегулярно принимала клоназепам, причем все приступы возникали вследствие отмены препаратов, а два последних генерализованных тонико-клонических припадка во сне — после депривации сна. Таким образом, все приступы могли быть ситуационно обусловленными и, соответственно, не требующими регулярного базового лечения [10]. Постоянный прием клоназепама при лечении эпилепсии не рекомендуется, поскольку к нему уже в течение 2—4 нед развивается толерантность и, кроме того, могут возникать психофизическая зависимость, сонливость, головокружение, астения, нарушения памяти, нервозность, эмоциональная лабильность [10], которые отмечались и у нашей пациентки. Эти соображения позволили на начальном этапе попытаться постепенно отменить клоназепам без введения замещающего противоэпилептического препарата.

Картина судорожных приступов без потери сознания, которые пациентка и ее родители описывали как «вздрагивания» рук, приуроченность их к утреннему пробуждению, усиление и провоцирование недосыпанием, эмоциональным и информационно-трудовым перенапряжением, хороший лечебный эффект вальпроата в анамнезе дали повод расценить их вначале как миоклонические в рамках юношеской миоклонической эпилепсии [10]. Однако дальнейшее выявление короткой психической плохо артикулируемой ауры (см. выше), большей, чем у миоклонических припадков, продолжительности (10—20 с против 0,5—2 с), а также локализация источника эпилептиформной активности на ЭЭГ в префронтальной коре позволили изменить диагноз на лобно-долевую эпилепсию из префронтальной коры [10]. Смена диагноза не повлияла на выбор препарата и эффективность лечения. Проблемы начальной дифференциальной диагностики этих двух форм хорошо известны, однако в противоположность нашей ситуации наиболее часто за лобно-долевую принимают как раз юношескую миоклоническую эпилепсию с крайне неблагоприятным результатом для пациента, поскольку назначаемые в этих случаях карбамазепин, окскарбазепин или фенитоин у 60—70% пациентов вызывают ухудшение состояния, а у остальных неэффективны [11].

Окончательный переход на лечение кеппрой был сделан с учетом пола и возраста пациентки (осторожность в отношении применения вальпроевой кислоты [12]) и известной эффективности леветирацетама при миоклонических и лобно-долевых эпилепсиях [10, 12], что подтвердилось при дальнейшем наблюдении.

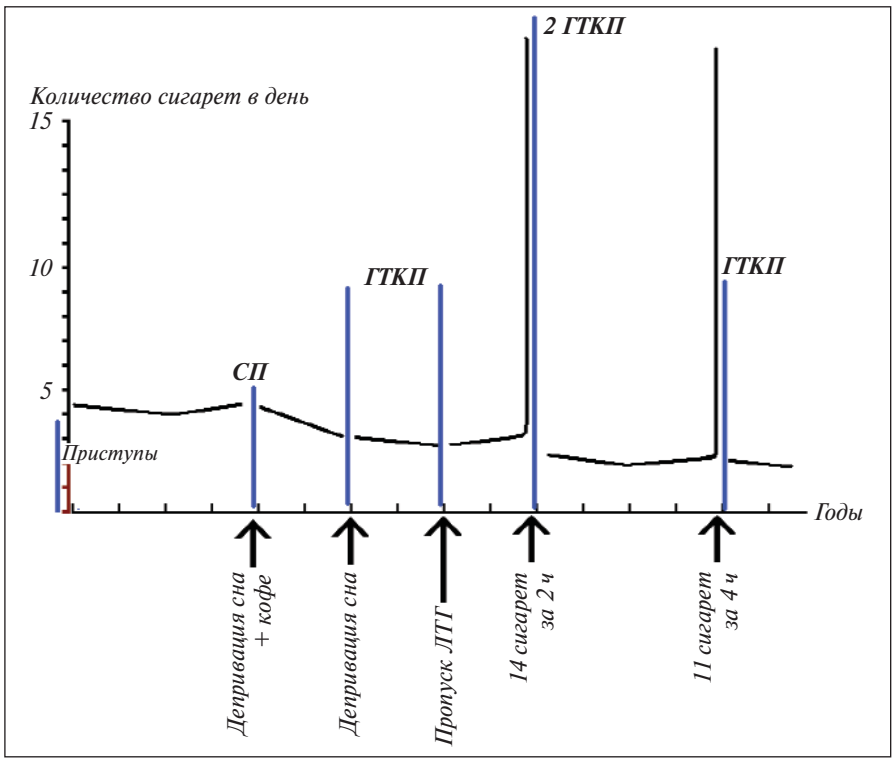

Рис. 3. *Соотношение ситуационных факторов и эпизодов припадков у пациентки Д., 33 лет: СП — сложные парциальные припадки; ГТКП — генерализованные тонико-клонические; ЛТГ — ламотриджин*

Наибольший интерес представляет соотношение курения и тяжести эпилепсии. Трехкратное на протяжении наблюдения прекращение или резкое (до 1—3 сигарет в день) ограничение курения приводило к возобновлению или увеличению частоты и тяжести приступов (см. рис. 2). Ремиссия после возобновления регулярного курения у нашей пациентки не оставляет сомнения в наличии причинно-следственной связи курения и припадков. Очевидно, одного курения недостаточно для полного контроля припадков, так же как и кеппра в этом случае играет только дополнительную роль в лечении, о чем свидетельствует возобновление припадков и эпилептиформной фокальной и вторично-генерализованной активности на ЭЭГ в периоды прекращения курения. Объяснение возможного лечебного действия курения дано в «Обсуждении».

Наблюдение 2

***Больная Д.**, 33 лет, впервые обратилась по поводу тонико-клонических приступов с падением и нарушением сознания продолжительностью до 1 мин, возникающих 1—2 раза в год на фоне противосудорожной терапии. Первый приступ развился в 17 лет. В анамнезе — два сотрясения мозга. Лечение (депакин хроно 600 мг/сут + финлепсин 400 мг/сут) существенного влияния на повторяемость приступов не оказывало. На ЭЭГ в межприступный период зарегистрированы билатерально-синхронные острые волны с четким преобладанием в правой премоторной области. Пациентка отличалась повышенной тревожностью с ограничительным поведением, страдала головными болями напряжения, чем объясняла невозможность полностью отказаться от курения (ограничивалась 4—5 сигаретами в сутки).*

Диагностирована криптогенная эпилепсия с тонико-клоническими приступами из дополнительной моторной зоны с вторичной генерализацией. Проведена постепенная замена финлепсина ламотриджином в дозе 100 мг/сут, и на фоне комбинированного с депакином лечения в течение полугода приступов не было. В связи с планированием беременности пациентка была постепенно успешно переведена на монотерапию ламотриджином в дозе 250 мг/сут. Ремиссия продлилась 2 года. После эпизода депривации сна (спала всего 4 ч) и употребления большого количества кофе развился кратковременный приступ нарушения сознания без судорог и падения. Через год опять после нарушения режима сна повторился генерализованный приступ, и доза ламотриджина была доведена до 150 мг утром и вечером. ЭЭГ — в норме. После 2 лет ремиссии повторился генерализованный тонико-клонический приступ вследствие пропуска утренней дозы ламотриджина. Таким образом, у пациентки длительное время удавалось полностью контролировать припадки монотерапией ламотриджином в дозе 250—300 мг/сут, и все приступы за этот период были спровоцированы нарушением режима, в частности уменьшением вдвое суточной дозы препарата.

*Через год после приступа, вызванного пропуском приема ламотриджина, у больной возник очередной приступ головной боли. Не получая облегчения от анальгетиков и спазмолитиков, в связи с нервным напряжением она **в течение 2 ч выкурила 14 сигарет** (не считая предшествовавших), после чего развился генерализованный тонико-клонический припадок. Пациентке было указано на недопустимость беспорядочного применения анальгетиков и спазмолитиков и строго рекомендовано прекратить курение, которое в неумеренном количестве могло спровоцировать приступ. В течение последующих 2 лет наблюдения пациентка следовала рекомендациям, позволяя себе иногда («когда особенно нервничаю») выкурить не более 2—4 сигарет в день. Приступов не было, ЭЭГ — в норме. Однако в связи с очередной стрессовой ситуацией, связанной с семейным конфликтом, она вновь выкурила 11 сигарет за 6 ч, после чего развился тяжелый генерализованный тонико-клонический приступ с падением и травмой лица, по поводу которой пациентка подверглась косметической операции. При посещении врача 4 дня спустя она признала, что приступ был спровоцирован курением, которое пациентка, естественно, сразу прекратила. ЭЭГ была в норме. На фоне соблюдения режима сна и воздержания от курения в течение 4 мес наблюдения приступов нет.*

В этом случае обращает на себя внимание то, что при правильном следовании рекомендациям врача наблюдается длительная ремиссия припадков, изредка прерываемая только конкретными причинами: 1) нарушением режима сна; 2) пропуском дозы ламотриджина; 3) избыточным ку-

рением (рис. 3). По сути, не требуется коррекции фармакотерапии, для поддержания ремиссии следует лишь соблюдать рекомендации врача.

При поиске данных о возможном утяжелении эпилепсии под влиянием курения мы нашли специальное исследование, обнаружившее ***фармакокинетическое*** взаимодействие никотина с противоэпилептическим препаратом. C. Reinsberger и соавт. [13] исследовали уровень ламотриджина в крови у 15 курящих и 29 некурящих больных эпилепсией, получавших монотерапию препаратом в сравнимых суточных дозах. Исследование суммарно 204 анализов крови показало, что курильщики имеют значимо меньший уровень ламотриджина в крови (0,0657 ммоль/л), чем некурящие (0,0785 ммоль/л; p=0,0014). Этот эффект не зависел от пола. Хотя точный энзимный механизм влияния никотина на содержание ламотриджина в плазме остается неясным, авторы подчеркивают практическое терапевтическое значение этого фармакокинетического влияния и необходимость его учета при лечении ламотриджином больных эпилепсией. Если вспомнить, что один эпизод возобновления приступов у нашей больной был связан с пропуском однократной дозы ламотриджина, можно предположить высокую чувствительность данной пациентки к колебаниям концентрации препарата в крови. Наиболее вероятно, что во время последующих двух рецидивов, возникших при значительном увеличении числа выкуриваемых сигарет, вызванное этим падение концентрации ламотриджина в крови оказывалось достаточным для срыва ремиссии. Поскольку после каждого рецидива припадков пациентка приходила на прием только на 3—4-й день, когда она уже бросала курить, оценить уровень ламотриджина в крови в момент избыточного курения не представлялось возможным. Цитирование приведенной выше статьи позволило убедить пациентку в конкретном вреде курения и добиться достаточно стойкого его ограничения до уровня, не срывающего ремиссию.

Обсуждение

Если в последнем случае драматичное утяжеление припадков четко совпадает с эпизодами значительного увеличения числа выкуриваемых сигарет и наиболее вероятно объясняется снижением концентрации ламотриджина в крови, то в первом случае курение играет явно терапевтическую роль, очевидно, обусловленную ***фармакодинамическим*** взаимодействием никотина с нейрональным субстратом эпилепсии. Это соответствует представлениям об амбивалентной роли никотина в патогенезе церебральных расстройств. Действие никотина обусловлено взаимодействием с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (nAChRs) управляемых напряжением ионных каналов нейронов, широко распространенных в префронтальной коре и лимбической системе [14]. Никотин вызывает многочисленные негативные последствия со стороны нервной системы и соматической регуляции. Взаимодействуя с nAChRs префронтальной коры и лимбических систем, он вмешивается в метаболизм и модифицирует активность серотонин-, допамин- и адренергической трансмиссии, регуляцию опиатных систем, глютамата и глютаматных рецепторов, ингибиторов моноаминоксидазы. Соответственно, показана роль патологии nAChRs в патогенезе шизофрении, депрессии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, синдрома Туретта [15—19], экспериментальных и клинических форм эпилепсии [20—28]. Роль nAChRs в патогенезе нервных и психических расстройств определяется тем, что они являются активными регуляторами Na+-зависимой возбуждающей нейротрансмиссии [15, 16, 27, 29]. Эти факты определяют пристальный интерес к никотину не только как фактору вредоносной зависимости и многих патологических состояний, но и как источнику новых терапевтических подходов [29]. В форме чистого алколоида в составе жевательных таблеток или накожных пластырей в четко определенных дозах с плавным накоплением эффекта исследуется возможность его применения в терапевтичских целях, в частности при лечении тревоги и непереносимой боли. Показана роль никотина в повышении эффективности ряда когнитивных и психических функций, коррекции синдрома дефицита внимания и гиперактивности, синдрома Туретта [17—19, 30]. Курильщики, не погибшие от других вредных последствий курения, имеют меньшую частоту нейродегенеративных заболеваний, в том числе паркинсонизма и болезни Альцгеймера, чем их ровесники в популяции [29]. Возможность нейропротективной роли никотина, в частности в отношении глютаматергической эксайтонейротоксичности, показана в экспериментах [31].

В основе ряда форм эпилепсии лежит генетически детерминированная дисфункция натриевых каналов [20, 24, 25, 32, 33]. У мышей обнаружены мутантные гены, изменяющие экспрессию nAChRs, что приводит к появлению у их носителей эпилептических припадков, провоцируемых никотином [24, 34]. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что никотин может провоцировать эпилептические припадки и осложнение течения эпилепсии [29, 35]. Установлена роль дисфункция nAChRs при юношеской миоклонической эпилепсии, генетически детерминированных доброкачественных фокальных припадках новорожденных [20, 27, 32]. Выявлено более 8 различных мутаций, связанных с nAChRs, участвующих в патогенезе припадков при аутосомно-доминантной ночной лобно-долевой эпилепсии (АДНЛЭ) [15, 22, 25, 27, 32]. Такое разнообразие вариантов мутаций nAChR определяет индивидуальные особенности реагирования на никотин при разных формах эпилепсии и у конкретных пациентов [23].

В дополнение к нашему первому наблюдению, в котором имело место 4-кратное совпадение прекращения приступов с периодами регулярного курения и их 3-кратное возобновление со значительным учащением и склонностью к серийности при попытках бросить курить, представляют интерес два сообщения о лечебном эффекте никотина при АДНЛЭ. Из-за существенного сходства с нашим наблюдением приводим более полное описание пациентки с АДНЛЭ [28]. Припадки, возникавшие в момент пробуждения, появились в 12 лет и проявлялись подергиванием в руках и вытягиванием ног с невозможностью ходить. Припадки провоцировались умственным переутомлением и эмоциональным стрессом. Попеременное использование карбамазепина и вальпроата давало нестойкое улучшение. С 13 лет пациентка начала регулярно курить и в последующие годы выкуривала до 16 сигарет в день, принимая также упомянутые антиконвульсанты. На этом фоне раз в полгода возникало по 2 приступа за сутки. В 29 лет пациентка прекратила курить, приступы резко

участились, что серьезно ухудшало качество жизни, не купировались противоэпилептическими препаратами (карбамазен, вальпроат, габапентин, клоназепам). Пациентке было предложено использовать никотиновые пластыри, припадки прекратились. Сначала было проведено открытое исследование (пациентка знала, когда используется никотиновый пластырь), в период которого частота приступов снизилась с 1,65±2,36 до 0,01±0,0 в день ($p<0,0001$), за ним последовало двойное слепое исследование (ни врач, ни пациентка не знали, когда использовался никотиновый, когда безникотиновый пластырь), различия составляли соответственно: 0±0 и 0,56±1,14 припадков/день ($p<0,0001$).

Особенно впечатляет то, что и у нашей пациентки в периоды курения наблюдалась полная ремиссия приступов. Единичность случая в цитируемой публикации могла бы поставить под сомнение возможность привлечения его в качестве аргументации, однако другое исследование, включавшее 22 пациентов из 2 семей с АДНЛЭ, обусловленной разными мутациями, свидетельствует об определенной закономерности [36]. В этом исследовании все 7 некурящих пациентов имели постоянные эпилептические припадки; у 10 из 14 курильщиков была долгосрочная ремиссия. Четверо курящих, у которых отмечались припадки, относились к подгруппе мало курящих и имели изначально более легкую форму приступов. Флюктуации частоты припадков, включая длительные ремиссии, коррелировали с курением или применением табакозаменяющих никотиновых пластырей. Авторы получили высокозначимые статистические результаты ($p=0,024$), показывающие, что ремиссия припадков у этих пациентов ассоциирована с курением или применением никотинового пластыря [36].

Закономерно повторявшиеся у нашей пациентки срывы ремиссии при попытках бросить курить говорят о терапевтическом эффекте никотина, убедительно показанном при АДНЛЭ. Касаясь вопроса о патогенетической допустимости такой связи, следует отметить, что методически для отнесения заболевания к АДНЛЭ необходима высокая пенетрантность мутантного гена, т.е. наличие на менее 25—75% лиц с соответствующим фенотипом в семье [37]. У нашей пациентки сравнительно достоверную информацию удалось получить только об отце, матери и бабушке, при этом не было сведений об эпилептических расстройствах, что не позволяет с уверенностью судить о генетической природе заболевания. Вместе с тем уже описаны случаи АДНЛЭ с низкой пенетрантностью гена [38], а также случаи спорадических мутаций [21]. Не исключена также возможность полигенного наследования в нашем случае [20, 21, 38]. Поскольку нейропатофизиология ацетилхолиновых никотиновых рецепторов находится в самом начале исследования, следует иметь в виду возможность более широкой распространенности других форм эпилепсии, относимых к криптогенным, столь же чувствительных к никотину, как и АДНЛЭ. Косвенным свидетельством этого может служить существенно большая распространенность курения среди лиц с эпилепсией по сравнению с общей популяцией [5—9]. Вполне вероятно, что курение у больных эпилепсией может играть роль не вполне осознаваемого самолечения, аналогично тому, как столь же распространенное курение у больных шизофренией объясняется стремлением компенсировать дефицит никотиновой ацетилхолиновой нейротрансмиссии в лобных долях, рассматриваемый как один из патогенетических механизмов этого расстройства [16, 39].

Приведенные наблюдения указывают на необходимость более внимательного и индивидуализированного подхода к вопросу о курении у больных эпилепсией. Учитывая широкую распространенность этой зависимости среди пациентов с эпилепсией, следует выяснить привычки больного, по возможности уточнить соотношение интенсивности курения и частоты и тяжести припадков, чтобы использовать эту информацию при планировании лечения. При выявлении благоприятного влияния курения на течение эпилепсии следует рекомендовать больному переход на никотиновые пластыри, жевательные таблетки, электронные сигареты или ограничить курение минимумом, необходимым для терапевтического эффекта. Следует также помнить, что никотин снижает концентрацию в крови ламотриджина — одного из самых распространенных противоэпилептических препаратов — и принимающим его пациентам следует настоятельно рекомендовать прекращение или максимальное ограничение курения, в крайнем случае прибегают к корректировке дозы с мониторингом концентрации препарата в плазме крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика курения. russlav.ru _ stat/statistika_kyreniya.html
2. IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004;83:1—1438.
3. WHO. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/pr82/en. 2002.
4. WHO. http://www.who.int/tobacco/health_priority/en/print.html. 2007.
5. Dworetzky B.A., Bromfield E.B., Townsend M.K. et al. A prospective study of smoking, caffeine, and alcohol as risk factors for seizures or epilepsy in young adult women: data from the Nurses' Health Study II. Epilepsia 2010;51:198—205.
6. Elliott J.O., Lu B., Moore J.L. et al. Exercise, diet, health behaviors, and risk factors among persons with epilepsy based on the California Health Interview Survey, 2005. Epilepsy Behav 2008;13:307—15.
7. Elliott J.O., Moore J.L., Lu B. Health status and behavioral risk factors among persons with epilepsy in Ohio based on the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. Epilepsy Behav 2008;12:434—44.
8. Kobau R., DiIorio C.A., Price P.H. et al. Prevalence of epilepsy and health status of adults with epilepsy in Georgia and Tennessee: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2002. Epilepsy Behav 2004;5:358—66.
9. Konda K., Ablah E., Konda K.S. et al. Health behaviors and conditions of persons with epilepsy: a bivariate analysis of 2006 BRFSS data. Epilepsy Behav 2009;16:120—7.
10. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (руководство для врачей). 2-е изд. М.: МИА, 2010;408 с.
11. Usui N., Kotagal P., Matsumoto R. et al. Focal semiologic and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 2005;46:1668—76.
12. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer, 2010;620 p.
13. Reinsberger C., Dorn T., Kramer.G. Smoking reduces serum levels of lamotrigine. Seizure 2008;17:651—3.
14. Hong E.L., Gu H., Yang Y. et al. Association of Nicotine Addiction and

Nicotine's Actions With Separate Cingulate Cortex Functional Circuits. Arch Gen Psychiat 2009;66:431—41.
15. Albuquerque E.X., Pereira E.F.R., Alkondon M. et al. Mammalian Nicotinic Acetylcholine Receptors: From Structure to Function. Physiol Rev 2009;89:73—120.
16. Court J.A., Piggott M.A., Lloyd S. et al. Nicotine binding in human striatum: elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication. Neuroscience 2000;98:79—87.
17. Orth M., Amann B., Robertson M.M. et al. Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine. Brain 2005;128:1292—300.
18. Silver A.A., Shytle R.D., Philipp M.K. et al. Transdermal nicotine and haloperidol in Tourette's disorder: a double-blind placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2001;62:707—14.
19. White H.K., Levin E.D. Chronic transdermal nicotine patch treatment effects on cognitive performance in age-associated memory impairment. Psychopharmacology 2004;171:465—71.
20. Berkovic S.F., Scheffer I.E. Genetic of partial epilepsies: new frontiers. In: Genetics of focal epilepsies: Berkovic S.F., Genton P., Picard F. (eds.) Clinical aspects and molecular biology. John Libbey & Company Ltd., 2000;7—14.
21. Chen Y., Wu L., Fang Y. et al. A novel mutation of the nicotinic acetylcholine receptor gene CHRNA4 in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. Epilepsy Res 2009;83:152—6.
22. Fedi M., Berkovic S.F., Scheffer I.E. et al. Reduced striatal D1 receptor binding in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Neurology 2008;71:795—8.
23. Hoda J.C., Gu W., Marc F. et al. Human Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy: Pharmocogenomic Profiles of Pathogenic Nicotinic Acetylcholine Receptor β-Subunit Mutations outside the Ion Channel Pore. Mol Pharmacol 2008;74:379—91.
24. Kedmi M., Orr-Urtreger A. Expression changes in mouse brains following nicotine-induced seizures: the modulation of transcription factor networks. Physiol Genomics 2007;30:242—52.
25. Mulley J.C., Scheffer I.E., Petrou S. et al. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. Curr Opin Neurol 2003;16:171—6.
26. Phillips H.A., Favre I., Kirkpatrick M. et al. CHRNB2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Am J Hum Genet 2001;68:225—31.
27. Steinlein O.K. Human disorders caused by the disruption of the regulation of excitatory neurotransmission. Results Probl Cell Differ 2008;44:223—42.
28. Willoughby J.O., Pope K.J., Eaton V. Nicotine as an antiepileptic agent in ADNFLE: an N-of-one study. Epilepsia 2003;44:1238—40.
29. Lloyd G.K., Menzaghi F., Bontempi B. et al. The potential of subtype-selective neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as therapeutic agents. Life Sci 1998;62:1601—6.
30. Wilens T.E., Biederman J., Spencer T.J. et al. A Pilot Controlled Clinical Trial of ABT-418, a Cholinergic Agonist, in the Treatment of Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Am J Psychiatry 1999;156:1931—7.
31. Kawamata J., Suzuki S., Shimohama S. Enhancement of nicotinic receptors alleviates cytotoxicity in neurological disease models. Ther Advanc Chron Dis 2011;2:197—208.
32. Heron S.E., Scheffer I.E., Berkovic S.F. et al. Channelopathies in idiopathic epilepsy. Neurotherapeutics 2007;4:295—304.
33. Meisler M.H., Kearney J., Ottman R. et al. Identification of epilepsy genes in human and mouse. Ann Rev Genet 2001;35:567—88.
34. Broide R.S., Salas R., Daoyun Ji et al. Increased Sensitivity to Nicotine-Induced Seizures in Mice Expressing the L250T7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Mutation. Mol Pharmacol 2002;61:695—701.
35. Yokota T., Kagamihara Y., Hayashi H. et al. Nicotine-sensitive paresis. Neurology 1992;42:382.
36. Brodtkorb E., Picard F. Tobacco habits modulate autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Epilepsy Behav 2006;9:515—20.
37. Eeg-Olofsson O. The genetics of benign child benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In: Berkovic S.F., Genton P., Picard F. (eds). Genetics of focal epilepsies: Clinical aspects and molecular biology. John Libbey & Company Ltd, 2000;35—41.
38. Leniger T., Kananura C., Hufnagel A. et al. A new Chrna4 mutation with low penetrance in nocturnal frontal lobe epilepsy. Epilepsia 2003;44:981—95.
39. Leonard S., Bertrand D. Neuronal nicotinic receptors: from structure to function. Nicotine Tob Res 2001;3:203—23.