

УДК: 616.853+616.895.4

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА И НИКОТИНАМИДА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РЕЗИСТЕНТНОЙ К ТЕРАПИИ ФОРМОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Муратова Т.Н.

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью работы было изучение эффективности совместного применения леветирацетама и никотинамида у детей, страдающих резистентной к лечению формой эпилепсии. Показано, что сочетанное применение леветирацетама и никотинамида сопровождалось развитием удовлетворительного клинического эффекта у 40,6% пациентов, причем в наибольшей степени эффективность лечения отмечалась у детей, страдающих височной эпилепсией (удовлетворительные эффекты у 64,7% пациентов). Снижение клинических проявлений сопровождалось уменьшением уровня малонового диальдегида в эритроцитах и плазме крови.

Ключевые слова: эпилепсия, леветирацетам, никотинамид, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид.

Введение. Установлена эффективность леветирацетама (ЛВР) при резистентной к фармакотерапии форме эпилепсии [1, 2]. Применение ЛВР в дозе (60 мг/кг, сутки) у детей с очаговой резистентной формой эпилепсии обеспечивает положительный терапевтический эффект у 25% пациентов [1]. В то же время у детей с резистентной к лечению парциальной формой эпилепсии применение ЛВР (40 мг/кг/день, шесть недель) вызывало редукцию частоты судорожных проявлений более чем на половину у 53,96% пациентов, а еще у 33,35% пациентов редукция частоты пароксизмов составила менее половины от исходного уровня [2]. Выраженность противосудорожного эффекта ЛВР, таким образом, зависит от формы заболевания, его продолжительности, а также возраста пациентов [1, 2].

Никотинамид – препарат и лиганд бензодиазепиновых рецепторов, который обладает анксиолитическим, противосудорожным действием, потенцирует противосудорожное действие барбитуратов в отношении бикукуллин- и пентилентетразол-провоцированных экспериментальных судорог, а также оказывает противосудорожное действие на данных моделях при самостоятельном применении [3]. Учитывая важную патогенетическую роль, которую играют провоспалительные цитокины, в частности, - интерлейкин-1бета (ИЛ-1бета) и фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа) в формировании резистентного к лечению эпилептического синдрома [4], важно подчеркнуть, что никотинамид оказывает выраженное противовоспалительное действие, обеспечивает антиоксидантные эффекты, предотвращает апоптоз нейронов и уменьшает отек ткани мозга [5].

Поэтому целью данного исследования было изучение эффективности совместного применения ЛВР и никотинамида у детей, страдающих резистентной к лечению формой эпилепсии.

Материалы и методы. В работе исследовали клинические проявления эпилепсии, а также содержание малонового диальдегида (МДА) - конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах и плазме венозной крови детей в период до применения фармакологических препаратов, после месячного периода приема одного ЛВР, а затем через две недели применения ЛВР и никотинамида. Также проводили аналогичные исследования в отдельной группе детей, которым в течение двух недель применяли один никотинамид. Все исследования проведены в соответствии с требованиями Приказа МЗ Украины №281 от 01.11.2000 г. и одобрены комиссией по биоэтике Одес-

ского национального медицинского университета.

Методика применения ЛВР («ЮСБ Фарма», Германия) состояла в двукратном ежедневном приеме препарата, начиная с дозы 250 (до 12 лет) и 500 (старше 12 лет) мг на один прием и постепенно увеличивая дозировку препарата до 1500 -2000 мг два раза в сутки [6]. При определении индивидуальной дозы препарата исходили из рекомендации применения у детей более высоких доз - до 60 мг/кг/день и более ввиду высокого метаболизма [1, 6]. Во всех случаях у пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата, хотя у трех детей отмечалась повышенная утомляемость, сонливость и еще у двоих – снижение аппетита и рвота.

Никотинамид (5,0% раствор) применяли по 10,0 мг 2 раза в сутки в/м, придерживаясь рекомендаций, ограничивающих общую суточную дозу препарата у детей в зависимости от возраста [7].

Критерием фармакологической резистентности в нашем исследовании было отсутствие удовлетворительного контроля над припадками при наличии не менее двух попыток лечения потенциально эффективными традиционными (карбамазепин, вальпроат) и новыми антиконвульсантами в виде моно- или поли-терапии в максимальных дозах, не вызывающих непереносимые побочные эффекты [1, 2, 8]. Из наблюдения исключали случаи анокических приступов, синкопальных состояний, мигрени и судорог неэпилептического происхождения, которые также могут приниматься за эпилепсию и отличаться устойчивостью к применению противоэпилептических препаратов [2].

В исследование включали преимущественно пациентов с негативным эффектом применения депакина, ламотриджина, карбамазепина, а также те наблюдения, в которых эффект самостоятельного применения ЛВР был расценен как неудовлетворительный или удовлетворительный [2].

Оценку эффективности терапии проводили в соответствии со следующими критериями [1, 8]:

- отличный результат – полное прекращение припадков;
- хороший результат – урежение частоты припадков более чем на 50%;
- удовлетворительный результат – урежение припадков на 25-50%;
- отсутствие эффекта (неудовлетворительный результат) – урежение в пределах до 25%.

Исходную группу наблюдения составили 32 чел. возрастом от 3,5 до 26 лет, длительностью заболевания - от года до 10 лет. При этом неудовлетворительный эффект самостоятельного применения ЛВР

наблюдался в 81,2% всех наблюдений, а удовлетворительный – в 18,8%.

Все пациенты до начала лечения леветирацетамом и никотиномидом принимали другие противосудорожные препараты – фенобарбитал, дифенин, карбамазепин, депакин и ламотриджин.

Контрольными наблюдениями служили по 5 практически здоровых волонтеров соответствующего возраста и пола в каждой нозологической группе.

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением непараметрических критериев отличий, принятых в медико-биологических исследованиях [8].

Результаты исследования. Применение ЛВР и никотинамида сопровождалось развитием удовлетворительного эффекта у 40,6% пациентов (табл. 1). Следует отметить, что у 6,2% пациентов отмечался отличный эффект - полное прекращение судорожных проявлений и еще в 15,6% - хороший эффект (табл. 1). При этом отличные результаты наблюдались в группе пациентов, которые страдали височной эпилепсией - в целом эффективность лечения отмечалась в 64,7% случаев, в то время как самостоятельное применение ЛВР оказывало удовлетворительный по выраженности эффект у 23,5% пациентов. Комбинированное применение ЛВР и никотинамида при синдроме Леннокса-Гасто также приводило к заметному увеличению эффективности лечения - положительный терапевтический эффект отмечался у 66,7% пациентов, в то время как один только ЛВР оказывал удовлетворительное действие у 16,7% пациентов. Следует подчеркнуть, что число неудовлетворительных случаев было достоверно снижено в сравнении с таковыми, отмечавшимися в группе с применением одного ЛВР (соответственно, 35,3% и 76,5%, $P < 0,025$). В группе детей с тяжелыми миоклоническими проявлениями самостоятельное применение ЛВР было неэффективным, а при условии его применения с никотинамидом у половины пациентов регистрировалось улучшение их состояния (табл. 1).

Таблица 1 - Результаты лечения леветирацетамом и никотинамидом в зависимости от формы эпилепсии

Форма эпилепсии	Число больных	Результат терапии			
		Отличный	Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
Синдром Леннокса-Гасто	6	0/0	0/1	1/3	5/2
Височная эпилепсия	17	0/2	0/2	4/7	13/6#
Тяжелая миоклонус-эпилепсия раннего возраста	4	0/0	0/1	0/1	4/2
Иные формы эпилепсии	5	0/0	0/1	1/1	4/2
Всего	32	0/2	0/5	6/13	26/12

Примечание: в числителе - число пациентов в условиях применения одного ЛВР, в знаменателе - при комбинированном применении ЛВР и никотинамида. # - $P < 0,025$ в сравнении с аналогичным показателем, зарегистрированным в условиях применения одного ЛВР (точный критерий Фишера для четырехпольной таблицы)

Учитывая установленную эффективность применения ЛВР и никотинамида в группе больных височной эпилепсией, у 10 чел. данной группы исследовали особенности проявлений заболевания на фоне

применения одного ЛВР. В этом случае речь шла о лечении при повторном обращении детей с жалобами на возобновление пароксизмальных проявлений, которое начинали с применения никотинамида в отсутствие противосудорожных препаратов. Проведение подобной терапии на протяжении от 5 до 10 дней показало развитие удовлетворительного эффекта лечения у 2 пациентов, в то время как у остальных пациентов он расценивался как неудовлетворительный.

Исходный уровень МДА как в эритроцитах, так и в плазме крови больных детей был достоверно более высоким, чем в контроле, соответственно, в 2,17-2,32 раза ($P < 0,05$) и в 3,26- 3,3 раза ($P < 0,001$) (табл. 2). Под влиянием терапии с применением одного ЛВР регистрировалось некоторое снижение содержания МДА в сравнении с исходным его значением - в эритроцитах на 10,4% ($P > 0,05$) и в плазме крови - на 33,6% ($P = 0,014$). Сходная тенденция к снижению исследуемого показателя как в эритроцитах, так и в плазме крови выявлялась и в условиях применения одного никотинамида (табл. 2). При этом, однако, уровень МДА оставался более высоким в сравнении с таковым в группе контроля (табл. 2). В условиях применения ЛВР на фоне никотинамида содержание МДА снижалось в эритроцитах на 50,8% ($P = 0,023$), а в плазме крови - на 57,7% ($P < 0,001$) в сравнении с их исходными значениями (табл. 2). При этом соответствующие показатели были ниже, чем в группе с применением одного только ЛВР и не отличались от соответствующих данных в группе контроля (табл. 2).

Таблица 2 - Уровень МДА в крови больных резистентной к фармакотерапии форме эпилепсии в условиях применения ЛВР и никотинамида (M+M)

		Контроль (n=15)	ЛВР (n=27)	Никотинамид (n=10)	ЛВР+ никотинамид (n=27)
Эритроциты	Исходный уровень	1,62±0,57	3,75±0,63#	3,30±0,79	3,52±0,48#
	15-е сутки	1,58±0,44	3,36±0,54#	2,71±0,67	1,73±0,60*
Плазма крови	Исходный уровень	0,043±0,008	0,140±0,015	0,125±0,021###	0,142±0,013###
	15-е сутки	0,044±0,007	0,093±0,011##	0,084±0,016#	0,060±0,005**

Примечание: # - $P < 0,05$; ## - $P < 0,01$; ### - $P < 0,001$ в сравнении с соответствующей группой контрольных наблюдений; * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ - в сравнении с группой, в которой применяли один ЛВР (критерий t Стьюдента)

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение леветирацетама и никотинамида существенно улучшает эффективность лечения пациентов, страдающих резистентной к фармакотерапии формой эпилепсии. Причем эффект улучшения терапии отмечался в тех случаях, когда применение самого ЛВР было недостаточно выражено. Следует подчеркнуть, что применение одного только никотинамида также не вызывало заметного лечебного эффекта.

Можно полагать, что в основе потенцирования действия препаратов находятся комплексные механизмы их влияния на нервную ткань [2, 3, 5]. Так, показанное в последнее время противовоспалительное действие никотинамида может быть связано с уменьшением проэпилептогенных эффектов ИЛ-1-бета и ФНО-альфа [5]. Следует подчеркнуть, что подавление активности системы провоспалительных цитокинов рассматривается в качестве стратегии лечения пациентов с резистентной к лечению формой эпилепсии

[4] и данный эффект может дополнять механизмы, реализующие противосудорожные эффекты ЛВР.

Важно заметить, что патогенез фармакорезистентности отличается известной сложностью, в котором роль провоспалительной системы цитокинов имеет частное значение, не обеспечивая знака равенства между клиническими проявлениями резистентной эпилепсии и цитокин - зависимыми механизмами ее развития.

Реализация нейропротекторного действия никотинамида также может быть связана с активированием ряда генов системы контроля возбудимости нейронов [5]. Так, никотинамид увеличивает экспрессию генов, кодирующих белки-компоненты калиевых и натриевых вольт-зависимых каналов, а также кальциевых потенциал-активируемых каналов нейрональной мембраны [5]. При этом следует подчеркнуть, что увеличение функциональной активности калиевых каналов сопровождается уменьшением нейрональной возбудимости, а модуляторы калиевых каналов предложены в качестве нейропротекторов [9]. Экспрессия гликопротеина 2b (Sv2b) синаптических везикул специфически увеличивается под влиянием никотинамида у крыс с черепно-мозговой травмой и данный гликопротеин (снижение уровня) играет существенную роль в возникновении эпилептогенного возбуждения [10, 11]. Следует подчеркнуть, что SV2A регулирует пресинаптические кальциевые каналы и был идентифицирован в качестве мишени действия антиэпилептических препаратов, в частности леветирацетама [7, 12].

Одним из существенных нарушений, которые

возникают в организме при формировании эпилептической активности, в том числе при резистентных к лечению формам, является активирование процессов ПОЛ [13]. Причем подобные изменения могут как представлять собой механизмы патогенеза эпилепсии, так и быть следствием применения самой терапии антиконвульсантами [13]. В нашем исследовании также обнаружено выраженное увеличение уровня МДА как в эритроцитах, так и в плазме крови у пациентов с резистентными формами эпилепсии до начала лечения.

Данный показатель в эритроцитах практически не изменялся под влиянием применяемых отдельно ЛВР и никотинамида и несколько снижался в плазме крови, что коррелировало с относительной резистентностью этой группы больных в отношении противосудорожного действия ЛВР. Применение ЛВР в сочетании с никотинамидом вызывало существенное снижение уровня МДА, и развитие подобного эффекта отмечалось в период редукции клинических проявлений заболевания. Можно предположить, что одним из механизмов потенцированного антиоксидантного действия в данных условиях является снижение продукции свободных радикалов и перекисных соединений. В этом отношении важным являются установленные в последнее время антиоксидантные влияния никотинамида [5].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о повышении эффективности терапии фармакологически резистентных форм эпилепсии у детей при комбинированном применении леветирацетама и никотинамида.

Литература

1. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review /G.K.Mbizvo, P.Dixon, J.L.Hutton, A.G.Marson// Cochrane Database Syst.Rev. 2012 Sep 12;9:CD001901. DOI: 10.1002/14651858.CD001901.pub2.
2. Efficacy of Levetiracetam in children with drug resistant partial seizures / G.Diaconu, I.Grigore, L.Trandafir [et al.] // Romanian Journal of Pediatrics.- 2012.- Vol. 61 N 1.- P.53-57.
- 3.Potentiation of the Antiepileptic Activity of Phenobarbital by Nicotinamide/ B.F.D. Bourgeois, W.E. Dodson, J.A. Ferrendelli// Epilepsia.- 1983.- Vol.24(2).-P. 238-244
4. Inactivation of Caspase-1 in Rodent Brain: A Novel Anticonvulsive Strategy/ T.Ravizza, S.M.Lucas, S.Balosso et al.// Epilepsia.- 2006.- Vol. 47, N7.- P. 1160-1168.
5. The effect of nicotinamide on gene expression in a traumatic brain injury model/ G.D. Anderson, T.C. Peterson, F.M. Farin [et al.] // Front. Neurosci., 26 February 2013 | DOI: 10.3389/fnins.2013.00021.
6. Incecik F. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children / F.Incecik, M.O.Herguner, S.Altunbasak//J.Pediatr.Neurosci.-2012.-Vol.7,(1).-P.19-22.
7. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data/ T.De Smedt, R.Raedt, K.Vonck, and P.Boon // CNS Drug Rev.-2007.- Vol. 13.- P. 3-56.
8. Карлов В.А. Эффективность депакина при терапевтически резистентной эпилепсии/ В.А.Карлов //Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 1993.- Т. 93, вып. 1.- С. 33- 36.
9. Leung Y.M. Voltage-gated K+ channel modulators as neuroprotective agents/ Y.M.Leung // Life Sci.-2010.- Vol. 86.-P.775-780.
10. SV2A and SV2B function as redundant Ca²⁺ regulators in neurotransmitter release/ R.Janz, Y.Goda, M.Geppert, [et al.]// Neuron.- 1999.- Vol. 24.- P. 1003-1016.

Literatura

1. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review /G.K.Mbizvo, P.Dixon, J.L.Hutton, A.G.Marson// Cochrane Database Syst.Rev. 2012 Sep 12;9:CD001901. DOI: 10.1002/14651858.CD001901.pub2.
2. Efficacy of Levetiracetam in children with drug resistant partial seizures / G.Diaconu, I.Grigore, L.Trandafir [et al.] // Romanian Journal of Pediatrics.- 2012.- Vol. 61 N 1.- P.53-57.
- 3.Potentiation of the Antiepileptic Activity of Phenobarbital by Nicotinamide/ B.F.D. Bourgeois, W.E. Dodson, J.A. Ferrendelli// Epilepsia.- 1983.- Vol.24(2).-P. 238-244
4. Inactivation of Caspase-1 in Rodent Brain: A Novel Anticonvulsive Strategy/ T.Ravizza, S.M.Lucas, S.Balosso et al.// Epilepsia.- 2006.- Vol. 47, N7.- P. 1160-1168.
5. The effect of nicotinamide on gene expression in a traumatic brain injury model/ G.D. Anderson, T.C. Peterson, F.M. Farin [et al.] // Front. Neurosci., 26 February 2013 | DOI: 10.3389/fnins.2013.00021.
6. Incecik F. The efficacy and side effects of levetiracetam on refractory epilepsy in children / F.Incecik, M.O.Herguner, S.Altunbasak//J.Pediatr.Neurosci.-2012.-Vol.7,(1).-P.19-22.
7. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data/ T.De Smedt, R.Raedt, K.Vonck, and P.Boon // CNS Drug Rev.-2007.- Vol. 13.- P. 3-56.
8. Karlov V.A. EHffektivnoť depakina nri terapeutičeckei rezicjentnoj ehpilepcii/ V.A.Karlov //ZHurnal nevropatologii i psichiatrii im. S.S.Korcakova.- 1993.- Т. 93, vyp. 1.- С. 33- 36.
9. Leung Y.M. Voltage-gated K+ channel modulators as neuroprotective agents/ Y.M.Leung // Life Sci.-2010.- Vol. 86.-P.775-780.
10. SV2A and SV2B function as redundant Ca²⁺ regulators in neurotransmitter release/ R.Janz, Y.Goda, M.Geppert, [et al.]// Neuron.- 1999.- Vol. 24.- P. 1003-1016.
11. Down-regulation synaptic vesicle protein 2A

11. Down-regulation synaptic vesicle protein 2A in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy/ Feng G., Xiao F., Lu Y. [et al.]// J. Mol. Neurosci.- 1999.- Vol. 39.- P. 354–359.

12. SV2 acts via presynaptic calcium to regulate neurotransmitter release/ Wan Q. F., Zhou Z. Y., Thakur P. [et al.]// Neuron.- 2010.- Vol. 66.-P.884–895.

13. Влияние беметила на показатели перекисного окисления липидов и азотистого обмена при эпилепсии у детей/ И.Б.Михайлов, В.И.Гузева, М.Я.Шарф [и др.]// Эксперим. и клин. фармакология.- 1997. Т.60, N3. С. 20-22.

in the anterior temporal neocortex of patients with intractable epilepsy/ Feng G., Xiao F., Lu Y. [et al.]// J. Mol. Neurosci.- 1999.- Vol. 39.- P. 354–359.

12. SV2 acts via presynaptic calcium to regulate neurotransmitter release/ Wan Q. F., Zhou Z. Y., Thakur P. [et al.]// Neuron.- 2010.- Vol. 66.-P.884–895.

13. Vliyanie bemetila na pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov i azotistogo obmena pri ehpilepsii u detej/ I.B.Mihajlov, V.I.Guzeva, M.YA.SHarf [i dr.]// EHksperim. i klin. farmakologiya.- 1997. T.60, N3. С. 20-22.

ANTIEPILEPTIC EFFECT OF LEVETIRACETAM AND NICOTINAMIDE IN CHILDREN SUFFERING FROM DRUG-RESISTANT EPILEPSY

Muratova T.N.

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The aim of the study was to assess the efficiency of the combined use of levetiracetam and nicotinamide in children suffering from drug-resistant epilepsy. It was demonstrated that concomitant use of levetiracetam and nicotinamide was associated with a satisfactory clinical effect in 40.6% of patients, and the greatest effect of treatment was observed in children with temporal lobe epilepsy (satisfactory results in 64.7% of patients). Improvement of clinical manifestations was followed by reduction of malondialdehyde level in erythrocytes and blood plasma.

Key words: epilepsy, levetiracetam, nicotinamide, lipid peroxidation, malondialdehyde.

Адрес для корреспонденции: e-mail: godlevsky@odmu.edu.ua

Поступила 05.06.2014