НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ПРОТИВОСУДОРОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА ПРИ АУДИОГЕННЫХ ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ ПРИПАДКАХ У КРЫС КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ

Л. А. Маликова[1], И. Б. Федотова[2], И. И. Полетаева[2], К. С. Раевский[1]

Показано, что новый антиконвульсант леветирацетам в дозах 40 и 80 мг/кг влияет на все параметры аудиогенного эпилептиформного припадка у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ). Обнаружено удлинение латентного периода начала двигательного возбуждения в 3 – 15 раз по сравнению с контролем, значительное ослабление интенсивности отдельных судорожных проявлений приступа, а также изменение характера первой фазы двигательного возбуждения и появление у 50 – 80 % животных “двухволнового” ответа. По-видимому, механизм противосудорожного действия леветирацетама может быть связан как с усилением тормозных процессов, так и с ослаблением процессов возбуждения в ЦНС.

Ключевые слова: леветирацетам (кеппра), противосудорожный эффект, аудиогенные судороги, крысы линии Крушинского-Молодкиной

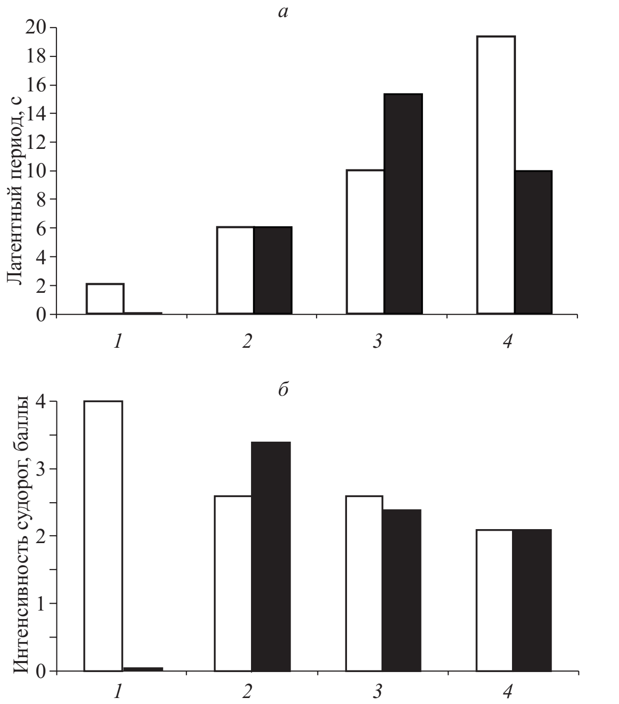
ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения последних лет и введение в клиническую практику ряда новых средств, 20 – 30 % больных эпилепсией остаются резистентными к терапии [3, 8]. Леветирацетам (ЛВТ, син. кеппра, фирма UCB, Бельгия) — амид 2S-(2-оксо-1-пирролидинил)бутановой кислоты, структурный аналог пирацетама, один из последних появившихся в клинике противоэпилептических препаратов. Механизм действия ЛВТ окончательно не установлен, но он принципиально иной, чем у других антиконвульсантов [5, 9]. Показано, что ЛВТ как *in vitro*, так и *in vivo* не влияет на электрофизиологические характеристики неизмененных нейронов, подавляя эпилептические реакции только патологически измененных, что указывает на высокую избирательность действия препарата [13]. При использовании классических скрининговых тестов (максимальный электрошок, коразоловые судороги и др.) ЛВТ не эффективен, но оказывает выраженное защитное действие на моделях киндлинга, а также на мышах и крысах с аудиогенной эпилепсией [8, 11, 12, 14]. Учитывая изложенное, целью данной работы было изучение возможного противосудорожного эффекта ЛВТ на аудиогенный эпилептиформный припадок у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ). Линия крыс КМ с генетически обусловленной реакцией на звуковое раздражение, полученная на биологическом факультете МГУ, характеризуется легкостью провокации судорог, четкостью и воспроизводимостью феномена, а также возможностью количественной оценки отдельных характеристик судорожного припадка [6]. Моделирование эпилепсии у крыс этой линии позволяет изучать как механизмы возникновения патологической судорожной активности, так и особенности противосудорожного эффекта новых лекарственных препаратов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 42 крысах-самцах массой 220 – 250 г линии КМ в возрасте 4 – 5 месяцев. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Опыты проводили в звукопоглощающей камере, подавая звуковой сигнал интенсивностью 100 дБ до начала клонических судорог или в течение 90 с. Оценивали характер двигательного возбуждения (одно- или двухволновый характер первой фазы) и латентный период (ЛП) начала двигательной реакции (с). Стадии судорожного припадка определяли в соответствии со шкалой Крушинского: 0 — отсутствие реакции в течение звуковой экспозиции, 1 — двигательное возбуждение, характеризующееся беспорядочным бегом и прыжками, 2 — двигательное возбуждение с падением на брюшко и клоническими судорогами, 3 — падение животного на бок с резко выраженными клоническими судорогами конечностей, 4 — тонические судороги всей мускулатуры и остановка дыхания [4]. ЛВТ вводили внутрибрюшинно в дозах 40 и 80 мг/кг за 1 или 1,5 ч до воздействия звуком. Животные контрольной группы получали физиологический раствор. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

[1] ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.
[2] Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, 119899, Москва, Воробьевы горы.



Влияние леветирацетама на интенсивность аудиогенной судорожной реакции (*а*) и величину латентного периода начала судорожного припадка (*б*) у крыс линии Крушинского-Молодкиной.

По оси абсцисс — группы животных: *1* — контроль (физраствор); *2* — леветирацетам (ЛВТ), 40 мг/кг, за 1 ч до звуковой стимуляции; *3* — ЛВТ, 40 мг/кг, за 1,5 ч до звуковой стимуляции; *4* — ЛВТ, 80 мг/кг, за 1 ч до звуковой стимуляции. Светлые столбики — "одноволновый" двигательный ответ, темные — "двухволновый" двигательный ответ. Отличие с контролем достоверно при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Двигательное возбуждение, как реакция крыс на звуковое воздействие, может протекать в виде одной или двух "волн". "Одноволновая" реакция, как правило, начинается через 1 – 3 с и может заканчиваться максимальным (4 балла) тоническим припадком. При "двухволновой" реакции двигательное возбуждение начинается позднее (2 – 5 с) и прерывается периодом замирания (длительность 10 – 30 с), на смену которому приходит вторая волна активности, которая тоже может заканчиваться припадком, чаще клоническим. Животные линии КМ (контрольная группа) реагируют на звук практически только одной "волной" с коротким (2 – 3 с) ЛП начала бега и прыжков, которые быстро (6 – 9 с после включения звука) сменяются падением животного на брюшко и клоническими судорогами, переходящими в 90 – 95 % случаев в тонические.

Результаты изучения влияния ЛВТ на параметры аудиогенной судорожной реакции крыс КМ представлены на рисунке, *а* и *б*. Показано, что при всех изученных вариантах введения препарата при стимуляции звуком ни у одного животного не было полностью сформировавшегося судорожного припадка. "Двухволновое" двигательное возбуждение, отсутствовавшее у контрольной группы, регистрировали на фоне дозы 40 и 80 мг/кг у более 50 и 76 % животных соответственно. Ранее проведенные эксперименты показали, что превращение "одноволновой" реакции на звук в "двухволновую" служит показателем усиления тормозного процесса [2, 4]. Полученные нами результаты о значительном увеличении "двухволновых" ответов могут указывать на способность ЛВТ усиливать процессы торможения в ЦНС, что согласуется с результатами электрофизиологических исследований, выполненных на животных других аудиогенных линий [9]. Следует отметить, что с этих позиций защитное действие препарата проявлялось не только в значительном увеличении числа "двухволновых" реакций, но и в появлении между периодами двигательного возбуждения пауз большой продолжительности (до 50 с). В среднем на фоне ЛВТ длительность периода покоя в "двухволновом" ответе была около 20 с во всех изученных вариантах введения.

ЛП начала двигательного возбуждения после введения препарата в дозе 40 мг/кг за 1 ч до звуковой стимуляции как при "одно-", так и при "двухволновой" реакции увеличивается почти в 3 раза по сравнению с контролем (рисунок, *б*). Средний балл интенсивности судорожного припадка (рисунок, *а*) был меньше, чем в контроле: ЛВТ значительно ослаблял (46 % животных) или полностью устранял (54 %) тонические судороги. При ведении препарата в этой дозе за 1,5 ч до звуковой экспозиции ЛП еще больше удлинялся и составил 30 и 10 с соответственно для "одноволнового" и "двухволнового" судорожного припадка. Интенсивность припадка уменьшалась до 2,5 баллов независимо от характера первой фазы возбуждения. Применение 80 мг/кг ЛВТ проявлялось еще большим, хотя и незначительным по сравнению с предыдущей дозой, усилением его противосудорожного эффекта. Так, ЛП увеличивался в 10 и 5 раз по отношению к контролю соответственно при "одно-" и "двухволновом" судорожном приступе. Клонические судороги и падение на бок (3-я стадия припадка) регистрировали лишь у 24 % животных, тогда как у 55 % животных реакция на звуковой стимул заканчивалась падением на брюшко. Следует отметить, что при этой дозе препарата 24 % животных реагировали на звук только интенсивным бегом и прыжками, что свидетельствует о способности ЛВТ устранять клонические судороги. Интенсивность судорог, как и для дозы 40 мг/кг, не зависела от характера двигательного возбуждения и составила в среднем 2,1 балла. Ранее было показано, что удлинение ЛП и снижение тяжести судорог являются показателем ослабления процесса патологического возбуждения [2, 4]. Таким образом, в механизме противосудорожного действия ЛВТ, по-видимому, одновременно могут иметь место как усиление тормозных процессов в ЦНС, так и ослабление процессов возбуждения. Полученные результаты в целом соответствуют данным об эффективности препарата на других моделях аудиогенных судорог у крыс линии SER (spontaneously epileptic rats) [14] и GAER (genetic absence epileptic rats of Strasbourg) [8, 11], а также согласуются с высокой эффективностью этого антиконвульсанта в клинике [3, 5, 10]. Следует отметить, что эффекты ЛВТ на крысах линий SER и GAER были выражены значительнее, чем у крыс КМ, что, по-видимому, объясняется более высокой чувствительностью последних к звуку [6]. Сравнивая его противосудорожное действие с эффектами других изученных ранее на крысах КМ антиконвульсантов (ламотриджин, карбамазепин, вальпроат натрия), можно отметить, что только у карбамазепина и лишь в небольшой степени (до 15 %) проявляется способность увеличивать число “двухволновых” ответов [7].

Известно, что “одноволновые” припадки у крыс КМ по сравнению с “двухволновыми” отличаются большей интенсивностью и более коротким ЛП двигательного возбуждения [6]. Полученные данные об эффектах ЛВТ не вполне согласуются с этими закономерностями. Так, на фоне препарата в обеих изученных дозах ЛП при “одноволновом” ответе был почти в 2 раза продолжительнее, чем в случае “двухволновой” реакции, а снижение интенсивности судорожного припадка оказалось одинаковым. Полученные эффекты могут объясняться избирательным действием ЛВТ только на патологически измененные нейроны [13].

ВЫВОДЫ

1. Леветирацетам (40 и 80 мг/кг) оказывает выраженный противосудорожный эффект на развитие аудиогенного эпилептиформного припадка у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ).

2. Леветирацетам (ЛВТ) оказывает противосудорожное влияние на все параметры аудиогенного судорожного припадка у крыс линии КМ: удлиняет латентный период начала двигательной реакции в 3 – 15 раз по сравнению с контролем, значительно ослабляет интенсивность отдельных судорожных проявлений приступа, а также изменяет характер первой фазы двигательного возбуждения (у 50 – 80 % животных наблюдается “двухволновый” ответ).

3. При введении препарата интенсивность судорожного припадка у крыс КМ снижается в равной степени как при “одно-”, так и “двухволновом” характере двигательного возбуждения; на фоне ЛВТ латентный период двигательного ответа у “одноволновых” животных имеет большую продолжительность по сравнению с “двухволновыми”.

Работа поддержана грантом РФФИ № 04-04-48083 а и РГНФ 0606-00351А.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. Л. Бадалян, С. Г. Бурд, А. А. Савенков и др., *РМЖ неврол.*, **14**(9), 710 – 713 (2006).
2. З. А. Зорина, *Фармакол. и токсикол.*, № 3, 272 – 274 (1969).
3. В. А. Карлов, П. Н. Власов, *Ж. неврол. и психиат.*, № 7, 40 – 44, (2005).
4. Л. В. Крушинский, *Формирование поведения животных в норме и патологии*, Изд-во МГУ, Москва (1960).
5. К. С. Раевский, Л. А. Маликова, В. А. Калинин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**, № 2, 70 – 74 (2007).
6. А. Ф. Семиохина, И. Б. Федотова, И. И. Полетаева, *Ж. высш. нервн. деят.*, **56**, № 3, 298 – 316 (2006).
7. И. Б. Федотова, А. Ф. Семиохина, Е. С. Косачева и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **59**, № 6, 6 – 9 (1996).
8. S. Dedeurwaerdere, K. Vonck, and V. De Herdt, *Acta Neurol Belg.*, **106**(2), 91 – 7 (2006).
9. T. De Smedt, R. Raedt, K. Vonck, and P. Boon, *CNS Drug Rev.*, **13**(1), 43 – 56 (2007).
10. T. De Smedt, R. Raedt, K. Vonck, and P. Boon, *CNS Drug Rev.*, **13**(1), 57 – 78 (2007).
11. D. G. Kasteleijn-Nolst Trenité, and E. Hirsch, *Epileptic Disord.*, **5**, Suppl 1, 39 – 44 (2003).
12. H. Klitgaard, A. Matagne, J. Gobert, and E. Wulfert, *Eur. J. Pharmacol.*, **353**(2 – 3), 191 – 206 (1998).
13. H. Klitgaard, *Epilepsia*, **42**(4), 13 – 18 (2001).
14. M. Sasa, *J. Pharmacol Sci.*, **100**(5), 487 – 94 (2006).

Поступила 27.09.07

ANTICONVULSANT EFFECTS OF LEVETIRACETAM ON AUDIOGENIC EPILEPTIFORM SIEZURES IN KRUSHINSKY – MOLODKINA RATS

L. A. Malikova[1], I. B. Fedotova[2], I. I. Poletaeva[2], and K. S. Raevskii[1]

[1] Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul.8, Moscow, 125315 Russia;

[2] Department of Biology, Moscow State University, Vorob’evy gory 1/12, Moscow, 119899 Russia

The new antiepileptic drug levetiracetam (LVT) at doses of 40 and 80 mg/kg exhibits a pronounced anticonvulsant effect, influencing all the parameters of audiogenic epileptiform seizures (AES) in Krushinsky – Molodkina (KM) rats. The latent period of the motor reaction was increased 3 – 15 times compared to control, and the intensity of single convulsive episodes was significantly decreased. Changes were also detected in the profile of the first stage of motor activity, and the “two-wave” reaction was observed in 50 – 80% of animals. The mechanism of LVT anticonvulsant action in KM rats is probably associated with an increase in the inhibitory and a decrease in the excitatory processes in the CNS.