

ВИСНОВКИ 1. Найбільш частими клінічними проявами вегето-судинної дисфункції у дітей були головний біль, біль в ділянці серця різного характеру, зниження апетиту, загальна слабкість і підвищена втома, зміни артеріального тиску, наявність систолічного шуму на верхівці за рахунок пролапсу мітрального клапана, синусова аритмія.

2. При електрокардіографічному дослідженні найбільш часто відмічалися синусова аритмія, рідше синусова тахікардія або брадикардія. У 66,67 % констатовано блокаду ніжки пучка Гіса, у 26,67 % феномен передчасного збудження шлуночків, перевантаження лівого шлуночка спостерігалось у 43,33 % хворих, у більшості дітей (96,67 %) виявлені дифузні обмінні порушення в міокарді.

3. При кардіоінтервалографії гістограми найчастіше мали асиметричний та ексусивний характер, рідше спостерігалися багатoverшинні форми. У більшості дітей (69,70 % в покої та 75,76 % в ортостазі) переважав симпатичний відділ вегетативної нервової системи та у 40,63 % хворих спостерігалась гіперсимпатикотонічна вегетативна реактивність.

4. Напруження адаптаційних процесів у 81,26 % хворих та зниження її у 9,37 % дітей потребує проведення інтенсифікації терапевтичних заходів.

5. Хворим на вегето-судинну дисфункцію рекомендуємо в обов'язково проводити КІГ з метою уточнення характеру вегетативного гомеостазу та призначення адекватної патогенетичної терапії.

Література

1. Волосовець О. П. Сучасні досягнення та проблеми дитячої кардіоревматологічної служби України // Здоров'я ребенка. – 2006. – №1. – С. 9 – 14.
2. Гордон И. Б., Гордон А. И. Церебральные и периферические вегетативные расстройства в клинической кардиологии. – М.: Медицина, 1994. – 160 с.
3. Лисенко Г. І., Маяцька О. В., Яценко О. Б. Варіабельність серцевого ритму у підлітків, що страждають від вегетативних дисфункцій // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 4. – С. 81-84
4. Майданник В. Г. Вегетативні дисфункції у дітей. (Патогенетичні механізми і клінічні форми) // ПАГ. – 1998. – № 4. – С. 5-11
5. Остропольєв С. С., Нагорна Н. В. Вегетативні дисфункції. – Кардіологія дитячого і підліткового віку. – К.: Вища шк., 2006. – 422 с.

Кобольєв Є. В.

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ АНТИЕПІЛЕПТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ЗАГАЛЬНИЙ РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ, ЛІПОПРОТЕЇНИ ВИСОКОЇ ГУСТИНИ, А ТАКОЖ АПОЛІПОПРОТЕЇНИ А І В У ПЛАЗМІ КРОВІ ДІТЕЙ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ ВІД ЕПІЛЕПСІЇ

Одеський державний медичний університет

ВПЛИВ ТЕРАПІЇ АНТИЕПІЛЕПТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ЗАГАЛЬНИЙ РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ, ЛІПОПРОТЕЇНИ ВИСОКОЇ ГУСТИНИ, А ТАКОЖ АПОЛІПОПРОТЕЇНИ А І В У ПЛАЗМІ КРОВІ ДІТЕЙ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ ВІД ЕПІЛЕПСІЇ – Досліджено динаміку рівня загального холестерину, ліпопротеїнів високої густини, а також аполіпопротеїнів А і В в умовах терапії дітей, які страждають від епілепсії, фенобарбіталом, фенітоїном, фінлепсином, ламотриджиним, а також в умовах сполученого застосування фенітоїну і ламотриджину. Встановлено, що виразність протиепілептичного ефекту корелює з рівнем другої фракції ліпопротеїнів високої густини, а також аполіпопротеїну типу В.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ОБЩИЙ УРОВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНА, ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ, А ТАКЖЕ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ А И В В ПЛАЗМЕ КРОВИ ДЕТЕЙ, КОТОРЫЕ СТРАДАЮТ ЭПИЛЕПСИЕЙ – Исследовано динамику уровня общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, а также аполипопротеинов А и В в условиях терапии детей, которые страдают эпилепсией, фенобарбиталом, фенитоином, финлепсином, ламотриджиним, а также в условиях сочетанного применения фенитоина и ламотриджина. Установлено, что выраженность противоэпилептического действия коррелирует с уровнем второй фракции липопротеинов высокой плотности, а также аполипопротеина типа В.

THE INFLUENCE OF ANTI-EPILEPTIC TREATMENT UPON GENERAL LEVEL OF CHOLESTEROL, LIPOPROTEINS OF HIGH DENSITY, AND ON APOLIPOPROTEINS OF A AND B TYPES IN PLASMA OF CHILDREN SUFFERING FROM EPILEPSY - The dynamics of the content of general cholesterol, lipoproteins of high density as well as apolipoproteins of both A and B types in children suffering from epilepsy, and who were treated with phenobarbital, phenytoin, phinlepsin, lamotrijin was investigated. Besides, effect of combined treatment with phenytoin and lamotrijin was investigated. The correlation of antiepileptic effect with the content of second fraction of lipoproteins of high density and apolipoprotein B was established.

Ключові слова: епілепсія, протиепілептичні препарати, ліпопротеїни.

Ключевые слова: эпилепсия, противосеиплептические препараты, липопротеины.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, lipoproteins.

ВСТУП На сьогодні мають місце лише поодинокі відомості про ефективність застосування антиепілептичної фармакотерапії щодо рівня ліпопротеїнів високої густини

(ЛВГ) у плазмі крові у дітей [6, 8]. Тим часом відзначено достовірну кореляцію між клінічною ефективністю і збільшенням рівня холестерину в плазмі крові в процесі антиепілептичної терапії [1, 2, 3, 7]. Втім дослідження показників ліпідного обміну у пацієнтів, які страждають від епілепсії, є вельми важливим, оскільки ліпідна (кетогенна) дієта забезпечує протисудомну дію [3, 6, 8].

Тому метою даної роботи було вивчення зазначених вище питань, а також дослідження особливостей впливу антиепілептичних препаратів і, зокрема, поєднаного застосування фінлепсину і ламотриджину на рівень субфракцій ЛВГ – ЛВГ-2 і ЛВГ-3 і на ліпопротеїни типів А і В.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У роботі було використано зразки плазми 72 пацієнтів (40 осіб чоловічої статі і 32 – жіночої), яким застосовували протиепілептичну терапію в умовах амбулаторного лікування в обласному психоневрологічному диспансері (м. Одеса). Вік пацієнтів – від 7 до 18 років. Обов'язковою умовою було те, щоб у процесі лікування кожен пацієнт вживав тільки один препарат до початку проведення обстеження протягом принаймні трьох місяців, а дозу препарату ретельно контролювали [1].

Зразки крові поміщали у п'ятиміліграмових пробірках, що містять 75 ОД натрієвої солі гепарину. Плазму відділяли шляхом центрифугування при 1500 г протягом 10 хв і зберігали при 4° С до моменту використання. Всю процедуру дослідження завершували за 48 год після забору крові.

Рівень загального холестерину визначали за ферментативним методом [9] на аналізаторі Abbott-VP (США). Концентрацію ліпопротеїнів високої густини (ЛВГ) вимірювали в супернатанті, який одержували після преципітації аполіпопротеїн-В-асоційованих ліпопротеїнів (ліпопротеїни дуже низької густини, ліпопротеїни низької густини), використовуючи гепарино-хлоридно-магнієвий реагент (Lipid Research Clinic Program, США) [9]. Рівень ЛВГ визначали за вмістом холестерину, застосовуючи методику, подібну до такої у визначенні рівня загального холестерину.

Визначення субфракцій ЛВГ-2 і ЛВГ-3 здійснювали

шляхом ультрацентрифування в градієнті густини 1,125 г/мл, застосовуючи ультрацентрифугу з повітряним приводом (Beckman Instr., США) [5]. До 250 мкл супернатанту, одержаного після преципітації за допомогою гепарин-MgCl₂, додавали 46 мг сухого броміду калію. Після ретельного перемішування 150 мкл зразка переносили в пробірку, яку поміщали у центрифугу, де протягом 2,5 год витримували під тиском 207 кПа в повітряному приводі (149,000 g). По закінченні з верхньої частини пробірки вилучали 50 мкл (ЛВГ-2), а з нижньої – 50 мкл (ЛВГ-3). Обидві проби обчислювали кількісно щодо вмісту холестерину. Слід зауважити, що оскільки ЛВГ-2 і ЛВГ-3 обчислювали індивідуально, то сума цих показників часто не відповідала показнику загального вмісту холестерину, що визначався окремо. При цьому зазначені варіації становили величину, яка сягала 7 %. Рівні аполіпропротеїнів А і В визначали за допомогою методу радіальної імунодифузії, застосовуючи кити* Calbiochem- Behring Corporation. При цьому кожен зразок випробовували тричі. Варіації при цьому становили не більш як 6 %.

Результати досліджень обробляли статистично за допомогою критерію t- Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У дітей, які страждають від епілепсії, яких лікували з допомогою фенобарбіталу, фенітоїну, карбамазепіну (фінлепсину) або поєднаного застосування фінлепсину і ламотриджину, спостерігалось істотне зростання загального рівня холестерину (табл. 1). Звертає на себе увагу той факт, що найбільш виражений ефект виявився в групі пацієнтів, яких лікували карбамазепіном (фінлепсином), тоді як під дією поєднаного застосування фінлепсину і ламотриджину подальшого зростання рівня холестерину не було, а сам по собі ламотриджин не впливав на досліджуваний показник (табл. 1).

Пацієнти, яким проводили протиепілептичну терапію, також мали більш високий рівень ЛВГ, ніж такі показники в контролі (табл. 1). У дітей, яких лікували фенітоїном, рівень ЛВГ був на 24% вище проти такого у контролі, тоді як у лікованих фенобарбіталом рівень ЛВГ на 46% перебільшував контрольні значення. Зростання вмісту ЛВГ реєстру-

валося в умовах застосування фінлепсину, а також його сполучення з ламотриджином, тоді як сам по собі ламотриджин не впливав на загальний вміст холестерину (табл. 1).

Пацієнти контрольної групи, як і хворі на епілепсію, мали більш високий рівень ЛВГ-2, ніж ЛВГ-3 фракції (табл. 2). Проте в групах пацієнтів, яким застосовували фенобарбітал, фенітоїн, фінлепсин або сполучення фінлепсину з ламотриджином, рівень ЛВГ-2 був істотно більшим за такий у контролі (P<0.001) (табл. 2). Застосування тільки ламотриджину не змінювало показників вмісту ЛВГ-2 проти таких у контролі. Показники вмісту ЛВГ-3 не змінювались у жодній групі пацієнтів, яким проводили відповідну терапію, проти таких показників у контролі.

Протиепілептична терапія за допомогою фенобарбіталу, фенітоїну, фінлепсину і поєднання останнього з ламотриджином істотно вплинула на концентрацію аполіпропротеїну А в плазмі крові (табл. 3). Так, у групі пацієнтів, яким застосовували фінлепсин з ламотриджином, цей показник на 10% перебільшував відповідний у контролі (P<0,01), а в групі пацієнтів, яких лікували карбамазепіном, – на 33% (P<0,001). Лікування за допомогою тільки ламотриджину не впливало на вміст аполіпропротеїну А. В жодній із груп не спостерігалось істотних змін з боку аполіпропротеїну В (табл. 3).

Таким чином, проведені дослідження показують виразне зростання рівня ЛВГ в умовах здійснення тривалої антиепілептичної терапії. Збільшення рівня холестерину спостерігалось у пацієнтів, яких лікували фенобарбіталом, фенітоїном або карбамазепіном (фінлепсином), причому як в умовах окремого, так і комбінованого з ламотриджином застосування препаратів. Ці результати відповідають тим, які було отримано в дослідженнях [3, 6, 8], що свідчить про роль відповідних ліпідних компонентів у розвитку протиепілептичної дії.

Отже, виявлено взаємозв'язок між клінічною ефективністю і збільшенням рівня холестерину в плазмі крові у дітей у процесі проведення антиепілептичної терапії. Проте в групі пацієнтів, яким застосовували ламотриджин, подальше клінічне поліпшення не було зумовлене зростанням вмісту холестерину в плазмі крові. Тому можна припустити, що

Таблиця 1. Вплив антиконвульсантів на загальний рівень холестерину і ліпопротеїни високої густини в плазмі крові дітей (M+ m)

	Загальний холестерин		Ліпопротеїни високої густини		
	Кількість пацієнтів	Мг/л (M±m)	P	мг/л (M±m)	P
Контроль	100	156±36	-	46± 13	-
Фенобарбітал	15	170±29	<0.02	67±15	<0.001
Фенітоїн	15	165±22	<0.02	57±11	<0.001
Карбамазепін (фінлепсин)	22	175±23	<0.01	62±12	<0.001
Ламотриджин	15	166±25	<0.02	58±13	<0.001
Фінлепсин+ ламотриджин	15	159±29	>0.05	46±10	>0.05

Таблиця 2. Вплив антиконвульсантів на вміст субфракцій ліпопротеїнів високої густини (ЛВГ-2 і ЛВГ-3) в плазмі крові дітей (M+ m)

	ЛВГ-2		ЛВГ-3		
	Кількість пацієнтів	Мг/л (M±m)	P	Мг/л (M±m)	P
Контроль	100	32±10	-	20± 5	-
Фенобарбітал	15	48±10	<0.001	22±4	<0.001
Фенітоїн	15	46±9	<0.001	19±3	<0.001
Карбамазепін (фінлепсин)	22	43±11	<0.001	22±4	<0.001
Ламотриджин	15	44±12	<0.001	20±6	<0.001
Фінлепсин+ ламотриджин	15	31±12	>0.05	21±5	>0.05

Таблиця 3. Вплив антиконвульсантів на вміст аполіпопротеїнів А і В в плазмі крові дітей (М+ м)

	Аполіпопротеїн А		Аполіпопротеїн В		
	Кількість пацієнтів	Мг/мл (М+м)	Р	Мг/мл (М+м)	Р
Контроль	100	160±21	-	72± 18	-
Фенобарбітал	15	198±25	<0.001	76±11	>0.05
Фенітоїн	15	209±21	<0.001	71±13	>0.05
Карбамазепін (Фінлепсин)	22	212±24	<0.001	68±14	>0.05
Ламотриджин	15	176±20	<0.001	72±16	>0.05
Фінлепсин+ ламотриджин	15	156±28	>0.05	71±20	>0.05

цей чинник не має універсального значення в розвитку антиепілептичної дії фармакотерапії, так само, як і відзначений в умовах існування резистивних форм епілепсії потенційований протисудомний ефект сполученого застосування фінлепсину і ламотриджину не пов'язаний зі зміною рівня холестерину у плазмі крові.

Рівень ЛВГ також зростає протягом проведення лікарської терапії. Проте відносне зростання ЛВГ було більш значимим, ніж збільшення загального холестерину.

ВИСНОВКИ 1. Ефективність антиепілептичної терапії, яка викликана впливом антиепілептичних препаратів, реалізується за умов збільшення вмісту ЛВГ. 2. Збільшення переважно субфракції ЛВГ-2, а також аполіпопротеїну А, що може свідчити про її специфічне значення щодо розвитку спостережуваних антиепілептичних ефектів. 3. Застосування ламотриджину у сполученні з фенітоїном викликає більш виразні зміни ліпідного обміну та більш виразний протіепілептичний ефект.

Література

1. Гусев Е.И., Бурд Г.С. Эпилепсия. – М., 1994. – 63 с.
 2. Allain C.C., Poon L.S., Chan C.S.G., Richmond W., Fu P.C. Enzymatic

determination of total serum cholesterol // Clin. Chem. – 1974. – V. 20. – P. 470-475

3. Bramswig S., Kerkisiek A., Sudhop T. et al. Carbamazepine increases atherogenic lipoproteins: mechanism of action in male adults // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2002. – Vol. 282. – P. H704 - H716.

4. Cunnane S.C., Musa K., Ryan M.A. et al. Potential role of polyunsaturates in seizure protection achieved with the ketogenic diet // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. – 2002. – V. 67, N 2-3. – P. 131-135.

5. Eyre J., Hammett F., Miller N.E. A micro-method for the rapid ultracentrifugal separation of human plasma high density lipoprotein subfractions, HDL-2 and HDL-3 // Clin. Chim. Acta. – 1981. – V. 114. – P. 225- 231.

6. Groesbeck D.K., Bluml R.M., Kossoff E.H. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy // Developmental Medicine & Child Neurology. – 2006. – Vol. 48. – P. 978-981.

7. Katyal N.G., Koehler A.N., McGhee B. et al. The ketogenic diet in refractory epilepsy: the experience of Children's Hospital of Pittsburgh // Clin. Pediatr. – 2000. – V. 39, N 3. – P. 153-159.

8. Kwiterovich P.O., Vining E.P.G., Pyzik P. et al. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 912-920.

9. Manual of Laboratory Operations. The Lipid Research Clinics Program. Volume 1. Lipid and Lipoprotein Analysis // NHLBI, NIH, DHEW Publication. – 1974. – P. 75-628.