

ВЛИЯНИЕ НА МЕЛАТОНИН ВЪРХУ АНТИОКСИДАНТНАТА ЗАЩИТНА СИСТЕМА ПРИ БОЛНИ С ЕПИЛЕПСИЯ

М. Марков, П. Колев

УСБАЛНП „Св. Наум“ - София

Ключови думи: епилепсия, мелатонин, антиоксидантна защита

Адрес за кореспонденция: М. Марков, УСБАЛНП „Св. Наум“, ул. „Любен Русев“ 1, София 1113, e-mail: marnikmar@yahoo.com

Резюме: Образоването на свободни радикали или намалената активност на антиоксидантните защитни механизми, могат да предизвикат някои форми на епилепсия, а също така и да увеличават риска от повторно възникване на епилептични пристъпи. Много от антиепилептичните медикаменти (АЕМ) при разграждането си също освобождават реактивни метаболити. Хормонът мелатонин има неврорепаративно, антиоксидантно и антицитотоксичното действие в централната нервна система и добавянето му към лечението има положителен ефект при състояние с повишение на окислителния стрес, каквото е епилепсията.

Обзорна статия

Епилепсията е хронично заболяване на главния мозък, характеризиращо се с повтарящи се пристъпи, възникнали на базата на свръхвъзбуда на определена популация от неврони, което се съпровожда с различни преходни клинични (двигателни, сетивни, автономни, психични и поведенчески) и параклинични прояви. В патогенезата на заболяването основна роля има формирането на епилептогенното огнище, което се характеризира с автономна възбудимост, дължаща се на частична пролонгирана деполяризация на клетъчните мембрани. Епилептогенното огнище е образувано от увредени, но не разрушени неврони. Съществуват доказателства, че образуването на свободни радикали или намалената активност на антиоксидантните защитни механизми могат да предизвикат някои форми на епилепсия, а също така и да увеличават риска от повторно възникване на епилептични пристъпи¹⁷. Много от антиепилептичните медикаменти (АЕМ) при разграждането си освобождават реактивни метаболити, които се свързват ковалентно с някои макромолекули или протеини и така също предизвикват системна

токсичност^{3,12,17}. Пероксидацията на мембранните липиди, предизвикана от повишената продукция на свободни радикали или намалението на активността на антиоксидантната защитна система, също имат голямо значение в контрола и възникването на пристъпи. Способността за обезвреждане на свободни радикали се изследва чрез общата антиоксидантна активност (total antioxidant capacity - TAC). Механизмите на антиоксидантна защита включват и ензимите глутатион пероксидаза (GSH-Px) и глутатион редуктаза (GSSG-R), супероксигдисмутаза (SOD), серумна мед (Cu), цинк (Zn)¹⁰ и церулоплазмин^{3,9}.

Съществуват множество изследвания върху влиянието на епилепсията и АЕМ върху генерирането на свободни радикали.

През 2006 г. Solowiej и съпр.^{13,14} изследват промените в антиоксидантната защита и последващото увеличение на перокислението на липидите, както и ролята на АЕМ върху тези процеси при голяма група пациенти с епилепсия. Целта на изследването е да определи активността на следните антиоксидантни ензими: SOD, GSH-Px, GSSG-R, както и концентрацията на малондиал-

дехид (MDA) при деца и възрастни болни с новодиагностицирана епилепсия, получаващи терапия с валпроат (VPA), карбамазепин (CBZ) като монотерапия или политерапия. Изследваната група включва 90 пациента с епилепсия на възраст между 6 месеца и 20 години. При 22 души епилепсията е новодиагностицирана. Монотерапия с CBZ е включена при 16 пациента, с VPA се лекуват 27 пациенти, а на политерапия CBZ + VPA са 27 пациенти. Контролната група се състои от 61 човека на възраст между 4 и 17 години. Резултатите показват, че активността на SOD е намалена във всичките групи болни с епилепсия, в сравнение със здравите контроли. Активността на GSH-Px е била повишена при всички пациенти, най-силно при тези на политерапия. При новодиагностицираните болни с епилепсия не се наблюдавала промяна в активността на GSSG-R, но нейната активност е била намалена в групите, лекувани с VPA и политерапия и увеличена в групата на лечение с CBZ. MDA активността е била повишена при всички пациенти с епилепсия. Получените резултати ясно показват, че в серума на пациентите с епилепсия балансът между оксиданти и антиоксиданти се променя от АЕМ.

По отношение на това кой от АЕМ оказва по-голямо влияние върху генерирането на свободни радикали, данните са противоречиви.

През 2002 г Verrotti и съпр.¹⁵ определят нивата на серумна Cu, Zn, селен (Se), GSH-Px и SOD при 36 пациенти с епилепсия на продължителна терапия с VPA или CBZ. Взети са кръвни проби преди започването на терапията, както и след една година от започване на лечението. Резултатите показват, че не съществуват статистически значими разлики в концентрациите на отделните елементи на антиоксидантната защита преди започване на лечението, както и една година след това. Според авторите епилепсията *per se*, както и лечението с CBZ или VPA не оказва влияние върху концентрациите на Cu, Zn, Se, GSH-Px и SOD.

В други две големи проучвания, обаче, се достигат до по-различни резултати. Yüksel и съпр. през 2000 г определят промените в антиоксидантните системи на деца с епилепсия, получаващи

дълготрайно лечение с АЕМ. Определени са нивата на еритроцитния глутатион, GSH-Px, SOD и серумната липидна пероксидация при 25 здрави и 30 деца с епилепсия, при които все още не е започнато лечение с АЕМ. 16 пациенти са започнали лечение с VPA, а 14 с CBZ. След 13 месеца параметрите са проверени отново. Резултатите показват, че в групата на лечение с VPA, в сравнение с контролната група и с резултатите преди започване на лечението, се наблюдава увеличение на нивото на SOD и на липидната пероксидация, както и намаление на GSH-Px. При пациентите на лечение с CBZ не са открити такива значими разлики, в сравнение с контролната група и с резултатите преди започване на лечението. През 2002 г.^{13,14} авторите повтарят изследването, след като са минали 2 години от започването на лечението и получават същите резултати. Те правят заключение, че антиоксидантната система при пациентите на терапия с CBZ, е по-добре регулирана, в сравнение с тези на лечение с VPA. Сходни са резултатите и от изследванията на Kureksi и съпр. през 1995 г.¹⁰.

През 2000 г Liu C.S. и съпр.¹¹ изследват нарушенията в антиоксидантите при пациенти с епилепсия, получаващи дълготрайна терапия с АЕМ. Изследвани са 115 души, включващи здрави контроли, нелекувани пациенти с епилепсия или пациенти, лекувани с фенитоин (PHT) или CBZ. Като маркер за липидната пероксидация е изследван серумният MDA. Мониторирани са и нивата на серумна Cu, серумен Zn, SOD и GSH-Px. При пациентите на монотерапия с PHT се наблюдава намаление на GSH-Px и увеличение на нивата на MDA, SOD и серумна Cu, в сравнение с контролите. Такива разлики не се наблюдават при пациентите на терапия с CBZ, в сравнение с контролната група, с изключение на леко повишение на нивото на SOD. Авторите заключават, че монотерапията с CBZ предизвиква по-малък дисбаланс в антиоксидантната защита на организма, в сравнение с PHE.

Едно съвсем ново изследване през 2007 г на Аусісек и съпр.¹ е проведено върху влиянието на монотерапията с АЕМ върху серумните нива на липидната пероксидаза, общата пероксидаза, оксидативен стрес индекс и индивидуални серум-

ни антиоксиданти, като албумин, билирубин и пикочна киселина. Изследвани са 122 пациенти, включващи здрави контроли, нелекувани болни с епилепсия и пациенти с епилепсия на лечение с VPA, CBZ или фенobarбитал (PHB). Серумният общ антиоксидантен капацитет е измерен като индекс на антиоксиданти, а общият пероксид е измерен като показател за оксидативния стрес. Изследвани са и серумните нива на пикочна киселина, албумин, билирубин и липидна пероксидаза. Резултатите показват, че антиоксидантният капацитет значително намалява при нелекуваните групи в сравнение с контролите. Серумното ниво на общите пероксиди е значително повишено при нелекуваните и лекуваните с CBZ групи, в сравнение с контролите, а липидната хидропероксидаза и индексът на оксидативен стрес са значително по-високи в групата, третирана с PHB, в сравнение с контролите. Изследването показва, че състоянието на оксидантите и антиоксидантна защита при пациенти с епилепсия, лекувани с VPA, е по-добре регулирано в сравнение с тези, лекувани с CBZ и PHB.

Описаните резултати дават основание за започване на проучвания за ефекта на различни антиоксиданти върху честотата на епилептичните пристъпи и върху оксидативния стрес в организма. Важна роля в тези процеси играе хормонът мелатонин (MEL). През 2004 г. Gupta М и сътр.^{6,7} провеждат две изследвания за влиянието на добавянето на мелатонин върху оксидативния стрес при пациенти с епилепсия.

При първото изследване⁶ се определя ефектът на MEL върху нивата в кръвта на антиоксидантни ензими при деца с епилепсия, провеждащи лечение с CBZ. Проведено е двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано проучване, за да се оцени ефектът на добавянето на MEL (6-9 mg/ден за 14 дни) върху антиоксидантните ензими GSH-Px и GSSG-R при 31 деца с епилепсия, получаващи монотерапия с CBZ, които са били без епилептични пристъпи за последните 6 месеца. Изследвано е и взаимодействието на MEL с CBZ, както и с неговия активен метаболит – CBZ-10, 11 епоксид (CBZ – E). Регистрирано е повишаване на активност на GSH-Px в групата получава-

ща MEL, както и намаление на активността на този ензим в плацебо групата. Не са открити статистически значими промени в серумните концентрации на CBZ и CBZ-E в двете групи. Тези резултати дават основание на авторите да предполагат, че MEL упражнява антиоксидантна активност при пациенти с епилепсия на терапия с CBZ. Второто проучване⁷ показва ефекта на прибавянето на MEL спрямо плацебо, върху активността на антиоксидантните ензими при деца с епилепсия на монотерапия с терапия с VPA. В изследването са включени 31 пациенти, като при 16 от тях към лечението е добавен MEL, а при останалите 15 – плацебо. Кръвни проби са взети преди сутрешния прием на VPA за определяне на активността на GSH-Px и GSSG-R и след това повторни проби са взети 14 дни по-късно, при добавянето на MEL/плацебо. Наблюдавано е повишение на активността на GSH-Px и GSSG-R в групата с добавяне на MEL, в сравнение с намаляване на активността на тези ензими при групата с добавяне на плацебо. След добавяне на MEL/плацебо е наблюдавано 7.5% намаление на активността на GSH-Px в групата с добавяне на плацебо и 11.9% увеличение на активността на ензима при добавяне на MEL. След добавяне на MEL/плацебо, концентрациите на GSSG-R в групата VPA+плацебо са намалели от 92 UI на 67 UI, докато при групата с добавяне на MEL се наблюдава повишение на концентрацията от 82 UI до 113 UI, като тази разлика е статистически значима. Авторите правят заключение, че MEL има невропротективно антиоксидантно и антицитотоксично действие в централната нервна система. Ето защо MEL има положително действие като невропротектор при състояние с повишение на окислителния стрес, каквото е епилепсията.

През 2005 г. Gupta и сътр.^{4,5} провеждат изследване върху 31 деца с епилепсия на монотерапия с VPA като 16 от тях получават MEL, а 15 плацебо. Изследвани са, с помощта на въпросници, както качеството на живот, така и влиянието на MEL върху нарушенията на съня при тези деца. Резултатите показват намаление на дневната сънливост и фрагментацията на съня при пациентите, получаващи MEL, в сравнение с тези на плацебо, а също така и подобрение на качеството-

мо на живот. Сходни резултати показват и изследванията на Fauteck и сътр., които показват, че прибавянето на MEL към терапията на деца с епилепсия води както до намаляване нарушенията на съня, така и до разреждане на пристъпите.

В заключение, може да се каже, че съществуват солидни данни за нарушение в баланса на антиоксидантната защита и повишено генериране на свободни радикали при болни с епилепсия. Тези процеси участват в патогенезата на заболяването, но са свързани и със системното лечение с АЕМ. Ето защо е важно да се проследява състоянието на защитните системи и да се изследва възможността за тяхното активиране чрез добавяне на мелатонин, което според някои данни може да доведе и до намаляване както на често срещаните оплаквания, свързани с нарушението на съня, така и до повишаване на качеството на живот на тези болни.

Библиография

1. Aycicek A., Iscan A. *The effects of carbamazepine, valproic acid and phenobarbital on the oxidative and antioxidative balance in epileptic children.* Eur Neurol. 2007; 57(2):65-9. Epub 2006 Dec 15.
2. Cengiz M., Yuksel A., Seven M. *The effects of carbamazepine and valproic acid on the erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children.* Pharmacol Res. 2000 Apr; 41(4):423-5.
3. Graf WD, Oleinik OE, Glauser TA, Maertens P, Eder DN, Pippenger CE. *Altered antioxidant activities in children with a serious side adverse experience related to valproic acid therapy.* Neuropediatrics. 1998; 29:195-201.
4. Gupta M., Aneja S., Kohli K. *Add-on melatonin improves sleep behavior in children with epilepsy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Child Neurol. 2005 Feb; 20(2):112-5.
5. Gupta M., Aneja S., Kohli K. *Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Epilepsy Behav. 2004 Jun; 5(3):316-21.
6. Gupta M., Gupta YK, Agarwal S., Kalaivani M., Kohli K. *Effects of add-on melatonin administration on antioxidant enzymes in children with epilepsy taking carbamazepine monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Epilepsia. 2004 Dec; 45(12):1636-9.
7. Gupta M., Gupta YK, Agarwal S., Aneja S., Kohli K.A. *randomized, double-blind, placebo controlled trial of melatonin add-on therapy in epileptic children on valproate monotherapy: effect on glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes.* Br J Clin Pharmacol. 2004 Nov; 58(5):542-7.
8. Gupta M., Kohli K., Gupta YK. *Modulation of serum concentrations of melatonin by carbamazepine and valproate.* Indian J Physiol Pharmacol. 2006 Jan-Mar; 50(1):79-82.
9. Halliwell B, Gutteridge JM. *The antioxidants of human extracellular fluids.* Arch Biochem Biophys. 1990; 250:1-8.
10. Kurecki AE., Alpay F., Tanindi S., Gokcay E., Akin R., Isimer A., Sayal A. *Plasma trace element, plasma glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels in epileptic children receiving antiepileptic drug therapy.* Epilepsia. 1995 Jun; 36(6):600-4.
11. Liu CS., Wu HM., Kao SH., Wei YH. *Serum trace elements, glutathione, copper/zinc superoxide dismutase, and lipid peroxidation in epileptic patients with phenytoin or carbamazepine monotherapy.* Clin Neuropharmacol. 1998 Jan-Feb; 21(1):62-4.
12. Niketic V, Ristic S, Saicic ZS, Spasic M, Buzadzic B, Stojkovic M. *Activities of antioxidant enzymes and formation of the glutathione adduct of hemoglobin (Hb ASSG) in epileptic patients with long-term antiepileptic therapy.* Farmaco. 1995; 50:811-813.
13. Sobaniec W., Solowiej E., Kulak W., Bockowski L., Smigielska-Kuzia J., Artemowicz B. *Evaluation of the influence of antiepileptic therapy on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of children with epilepsy.* J Child Neurol. 2006 Jul; 21(7):558-62.
14. Solowiej E., Sobaniec W. *The effect of antiepileptic drug therapy on antioxidant enzyme activity and serum lipid peroxidation in young patients with epilepsy.* Neurol Neurochir Pol. 2003 Sep-Oct; 37(5):991-1003. Polish.
15. Verotti A., Basciani F., Trotta D., Pomilio MP., Morgese G., Chiarelli F. *Serum copper, zinc, selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels in epileptic children before and after 1 year of sodium valproate and carbamazepine therapy.* Epilepsy Res. 2002 Jan; 48(1-2):71-5.
16. Yuksel A., Cengiz M., Seven M., Ulitin T. *Changes in the antioxidant system in epileptic children receiving antiepileptic drugs: two-year prospective studies.* J Child Neurol. 2001 Aug; 16(8):603-6.
17. Yuksel A., Cengiz M., Seven M., Ulitin T. *Erythrocyte glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and serum lipid peroxidation in epileptic children with valproate and carbamazepine monotherapy.* J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2000; 11(1):73-81.