



УДК: 616.33-002.44-084

Т.Н. Муратова

## Влияние леветирацетама и диазепама на пенициллин-индуцированную очаговую эпилептическую активность

Одесский национальный медицинский университет

**Ключевые слова:** диазепам, пенициллин G, противосудорожные средства, эпилепсия.

В острых экспериментах на крысах линии Вистар (44 животных) исследовали показатели мощности эпилептических очагов и длительность их существования в условиях внутрибрюшинного применения леветирацетама (ЛВР, 30,0 и 130,0 мг/кг) и диазепама (0,5 и 1,5 мг/кг). Под влиянием ЛВР наблюдалось достоверное угнетение пенициллин-вызванной (15000 МЕ/мл) очаговой активности, которая регистрировалась на 120 (на 26,8 %) и 30 мин (на 48,4 %) с момента применения препарата в дозах 30,0 и 130,0 мг/кг соответственно. Диазепам (0,5 и 1,5 мг/кг), вводимый на высоте очаговой эпилептической активности, ее редуцировал на 15 и 5 мин соответственно на 41,4 и на 46,8 %. Через 5 мин с момента введения диазепама (1,5 мг/кг), примененного на фоне (за 30 мин) ЛВР (30,0 мг/кг), отмечалось уменьшение мощности очаговой активности в 3,7 раза в сравнении с группой контроля ( $P < 0,05$ ). Длительность существования очаговой активности в условиях совместного применения ЛВР и диазепама уменьшалась до  $110,5 \pm 11,2$  мин с  $270,5 \pm 24,5$  в группе контроля ( $P < 0,05$ ).

### Вплив леветирацетама та діазепаму на пеницилін-індуковані осередки епілептичної активності

Т.М. Муратова

У гострих експериментах на щурах лінії Вістар (44 тварини) досліджували показники потужності епілептичних осередків та тривалість їх існування за умов внутрішньоочеревинного застосування леветирацетама (ЛВР, 30,0 і 130,0 мг/кг) і діазепаму (0,5 і 1,5 мг/кг). Під впливом ЛВР спостерігалось вірогідне пригнічення пеницилін-викликаного (15000 МО/мл) осередкової активності, що реєструвалась на 120 (на 26,8 %) і 30 хв (на 48,4 %) з моменту застосування препарату дозами 30,0 і 130,0 мг/кг відповідно. Діазепам (0,5 і 1,5 мг/кг), який застосовували на висоті осередкової епілептичної активності, її редукував на 15 та 5 хв відповідно на 41,4 і 46,8 %. Через 5 хв із моменту застосування діазепаму (1,5 мг/кг), котрий вводили на тлі (за 30 хв) застосування ЛВР (30,0 мг/кг, в/очер.), виявлялось зменшення потужності осередкової активності в 3,7 раза в порівнянні з групою контролю ( $P < 0,05$ ). Тривалість наявності осередкової активності за умов сумісного застосування ЛВР і діазепаму редукувалась до  $110,5 \pm 11,2$  хв з  $270,5 \pm 24,5$  у групі контролю ( $P < 0,05$ ).

**Ключові слова:** діазепам, пеницилін G, протисудомні засоби, епілепсія.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 71–75

### The influence of levetiracetam and diazepam on penicillin-induced focal epileptic activity

Т.Н. Muratova

**Aim.** The power of epileptic foci and their life-span in Wistar rats (44 animals) were investigated under conditions of levetiracetam (30,0 and 130,0 mg/kg, i.p.) and diazepam (0,5 and 1,5 mg/kg, i.p.) treatment in acute experiments.

**Methods and results.** Penicillin – induced (15.000 IU/ml) epileptic foci in rat's cortex were suppressed by levetiracetam (30,0 and 130 mg/kg, i.p.) with the net reduction of focal epileptic power registered in 120 (by 26,8%) and 30 min (by 48,4 %) from the moment of epileptogen application correspondently. Diazepam (0,5 and 1,5 mg/kg, i.p.) being administered at the height of focal epileptogenesis, reduced focal activity in 15,0 and 5,0 min by 41,4 and 46,8% correspondently. In 5,0 min from the moment of diazepam administration (1,5 mg/kg, i.p.), which was made after preliminary (in 30 min) treatment with LVR (30,0 mg/kg, i.p.) was followed by 3,7 times reduction of power of focal epileptic activity, when compared with control group ( $P < 0,05$ ).

**Conclusion.** The life-span of focal activity under conditions of combined usage of LVR and diazepam was reduced up to  $110,5 \pm 11,2$  min from  $270,5 \pm 24,5$  min in control group ( $P < 0,05$ ).

**Key words:** Diazepam, Penicillin G, Anticonvulsants, Epilepsy.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 71–75

Современные нейрופатологические представления об эпилепсии диктуют сегодня изменение подходов к ее лечению. Учитывая, что эпилепсия представляет собой проявление структурно-функциональных перестроек в мозге, затрагивающих многочисленные центры и подсистемы с ближними и дальними связями, а возникновение припадков и внеприступных психоневрологических проявлений обусловлено сложными нейронными сетями, которые регулируют индивидуальные варианты течения заболевания, предпочтительным является выбор, с учетом эффективности, скорости титрования дозы, лекарственной формы, побочных явлений и стоимости, препарата или комбинации препаратов с широким спектром действия, что помогают при любых типах припадков

и формах эпилепсии [1]. В качестве первого выбора для лечения генерализованных эпилепсий приоритетными среди препаратов с широким спектром действия являются вальпроаты, леветирацетам, ламотриджин, топирамат, бензодиазепины. Однако они не лишены нежелательных эффектов, в связи с чем целесообразным зачастую является их комбинация, позволяющая повысить эффективность противоэпилептической терапии за счет воздействия на различные звенья патогенеза эпилепсии, снизить дозу, минимизировать нежелательные проявления медикаментозного лечения. В этом плане привлекают внимание леветирацетам (ЛВР) в комбинации с диазепамом. Выбор ЛВР обусловлен тем, что он является уникальным по своим разносторонним механизмам противоэпилептического действия [3, 4, 13].



Кроме того, предполагается, что в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов он не просто подавляет эпилептическую активность в мозге, но может препятствовать ее возникновению и прогрессированию [4, 13]. К тому же ЛВР обладает такими побочными эффектами, как эмоциональная неустойчивость, нервозность, агрессивность, инсомния и др., вследствие чего может быть целесообразной его комбинация с классическим антиконвульсантом и транквилизатором диазепамом. Следует подчеркнуть, что ранее на модели эпилептического статуса, индуцируемого электрическими стимуляциями волокон перфорантного пути у крыс, показано усиление противосудорожных эффектов ЛВР на фоне применения диазепама [2]. В клинической практике также установлено повышение противосудорожной эффективности препаратов при их сочетанном применении [11].

Сегодня в нейропатологии и нейрофармакологии применяется большое количество моделей эпилепсии, которые, с одной стороны, позволяют установить механизм противоэпилептического действия препарата, но, с другой стороны, создают проблему «неуспешности» противоэпилептической терапии в клинической практике, не отражая многообразия клинических форм данной патологии. Так, ЛВР не показал эффективности в обычных классических моделях острых судорог, вызванных рядом химических агентов, максимальным электрошоком и др. [1]. В связи с этим актуальным является проведение дальнейших исследований совместного применения противоэпилептических препаратов на разных моделях эпилептической активности и отличающихся от уже установленных механизмов действия этих соединений. Учитывая отсутствие прямого воздействия ЛВР на ГАМК-рецепторы, представляет интерес изучение возможности усиления противосудорожных эффектов на очаговой форме эпилепсии, индуцированной пенициллином, эпилептогенное действие которого связано с нарушением ГАМК-ергического тормозного контроля возбудимости нейронов [9].

#### Цель работы

Оценка эффективности совместного применения ЛВР и диазепама на модели очаговой эпилепсии, индуцируемой в коре головного мозга бензилпенициллином.

#### Материал и методы исследования

Исследования выполнены в условиях острого эксперимента на 44 крысах-самцах линии Вистар массой 270–320 г, которые содержались в стандартных условиях вивария ОНМедУ. В каждой группе наблюдения было не менее 7 животных. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями GLP и комиссии биоэтики ОНМедУ (протокол № 84 от 10 октября 2008 г.). Материалы статьи одобрены комиссией по биоэтике ОНМедУ.

В условиях эфирного рауш-наркоза животным осуществляли трахеостомию, фиксацию в стереотаксическом аппарате СЭЖ-5, трепанацию черепа. Внутривенным (в/в) введением d-тубокурарина (0,25 мг/кг) («Orion», Финляндия) животных переводили на искусственное дыхание. Наблюдение начинали через 2,5 ч с момента прекращения эфирного наркоза. Все точки сдавливания тканей и края

операционной раны инфильтрировали 0,25 % раствором новокаина, повторяли каждые 30–40 мин.

ЛВР (30,0 и 130,0 мг/кг, «УСВ», Бельгия) применяли в/б/р, приготавливая взвесь в Твине-80. Препарат применяли за 30 мин до в/б/р введения диазепама (0,5 и 1,5 мг/кг, «Weimer Pharma, GmbH», ФРГ). Животным контрольной группы осуществляли в/б/р применение аналогичного объема Твина-80.

После вскрытия твердой мозговой оболочки с помощью аппликации на фронтальные отделы коры головного мозга фильтровальной бумаги (2x2 мм), смоченной в свежеприготовленном растворе натриевой соли бензилпенициллина (15 000 МЕ/мл), создавали очаг эпилептической активности (ЭпА). Активность очага ЭпА регистрировали с помощью компьютерного электроэнцефалографа «DX-5000» (Харьков, Украина) монополярно, для чего индифферентный электрод крепили в носовых костях черепа.

ЭпА очагов выражали в условных единицах, приняв за 1 единицу среднюю амплитуду в 1,0 мВ при частоте генерирования разрядов 1 в минуту. Для оценки уровня ЭпА брали эпоху генерирования разрядов длительностью 1 мин; время существования очагов определяли от первого до последнего спайка [5].

Результаты исследований обрабатывались статистически с применением метода ANOVA и критерия Neuman-Keuls. В качестве достоверных различий принимались значения  $P < 0,05$ .

#### Результаты и их обсуждение

В группе контроля (8 крыс) через 3–7 мин с момента нанесения раствора бензилпенициллина (15 000 МЕ/мл) в зоне аппликации отмечалось возникновение первых спайковых разрядов, амплитуда и частота которых в условиях продолжающейся аппликации возрастали в течение последующих 10–15 мин наблюдения, достигая величин соответственно 1,2–2,0 мВ и 25–45 разрядов в мин. Через 20 мин с момента нанесения эпилептогена мощность очагов составила  $65,3 \pm 10,3$  усл.ед. Устойчивая ЭпА отмечалась в течение последующих 20–45 мин, после чего на протяжении от 30 мин до 3,5 ч происходило снижение частоты и амплитуды генерирования разрядов и их исчезновение. Общая длительность существования очагов составила  $270,5 \pm 24,5$  мин.

1. *Эффекты леветирацетамы.* На фоне применения ЛВР (30,0 мг/кг, в/б/р за 30 мин до аппликации раствора бензилпенициллина натрия на кору головного мозга, 7 крыс) нанесение раствора эпилептогена вызывало появление первых спайковых потенциалов через 4–9 мин с момента аппликации. На протяжении 10,5–17,5 мин последующего наблюдения отмечалось увеличение частоты и амплитуды разрядов до 1,1–1,8 мВ и 25–40 разряда в мин. На высоте активности очагов их мощность составила  $54,6 \pm 8,5$  усл. ед. Устойчивая ЭпА в очагах регистрировалась на протяжении 25–50 мин, после чего в течение от 25 мин до 3,7 ч происходило снижение частотно-амплитудных характеристик и отмечалось полное угнетение активности очагов. Следует подчеркнуть, что через 120 мин с момента появления разрядов в очагах их мощность была меньшей в сравнении с таковой в группе контроля на 26,8 % ( $P < 0,05$ ) и статистически достоверные различия между группами сохранялись до конца наблюдения (рис. 1). Общая продолжительность существования очагов составила  $255,8 \pm 23,4$  мин ( $P > 0,05$ ).

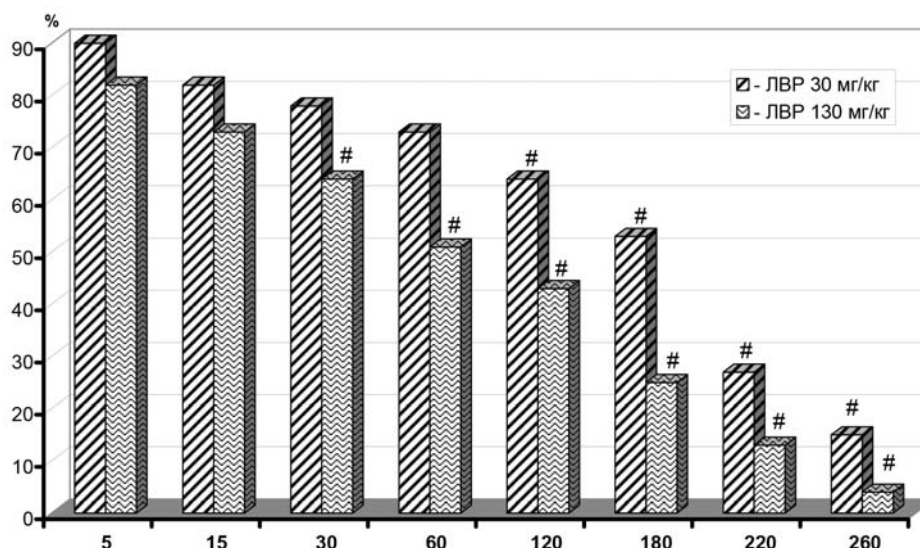


Рис. 1. Влияние леветирацетама на активность эпилептических очагов в коре головного мозга.

Примечания: по оси абсцисс – время с момента появления разрядов в очагах (минуты), по оси ординат – мощность очагов в % по отношению к таковой в группе контроля, принятой за 100%; # –  $P < 0,05$  в сравнении с аналогичным показателем в группе контроля (ANOVA+ Newman-Keuls тест).

На фоне применения ЛВП в большей из исследованных доз (130,0 мг/кг, в/бр, 8 крыс) аппликация раствора натриевой соли бензилпенициллина (15000 МЕ/мл) сопровождалась появлением первых спайковых потенциалов через 5,5-15,0 мин с момента нанесения эпилептогена на кору головного мозга. Нарастание амплитуды и частота спайковых разрядов до максимальных значений (0,9-1,7 мВ и 20-42 разряда в мин соответственно) отмечалось на протяжении 15-20 мин наблюдения и на высоте активности очагов их мощность составила  $52,7 \pm 7,3$  усл.ед. ( $P > 0,05$ ). Устойчивая активность в очагах регистрировалась на протяжении 15-35 мин, после чего на протяжении от 45 мин до 3,0 ч происходило постепенное уменьшение амплитуды и частоты спайковых разрядов и отмечалось их полное исчезновение. Следует подчеркнуть, что уже через 30 мин с

момента появления спайковых потенциалов их мощность была меньше таковой в группе контроля на 48,4 % ( $P < 0,05$ ). Достоверные отличия с группой контроля сохранялись до конца наблюдения (рис. 1). Общая продолжительность существования очаговой ЭпА составила  $236,2 \pm 19,7$  мин ( $P > 0,05$ ).

2. Эффекты диазепама. Введение диазепама (0,5 мг/кг, в/бр, 7 крыс), произведенное через 15 мин с момента возникновения потенциалов в очаге (15000 МЕ/мл), сопровождалось снижением мощности очаговой активности (на 14,7 %) в сравнении с таковой в группе контроля уже через 5 мин с момента инъекции ( $P > 0,05$ ) (рис. 2). Через 15 мин мощность очагов снижалась на 41,4 %, что было достоверно меньше, чем в контроле ( $P < 0,05$ ). Достоверные отличия между группами сохранялись до конца наблюдения, а общая длительность существования очагов составила  $217,5 \pm 14,3$

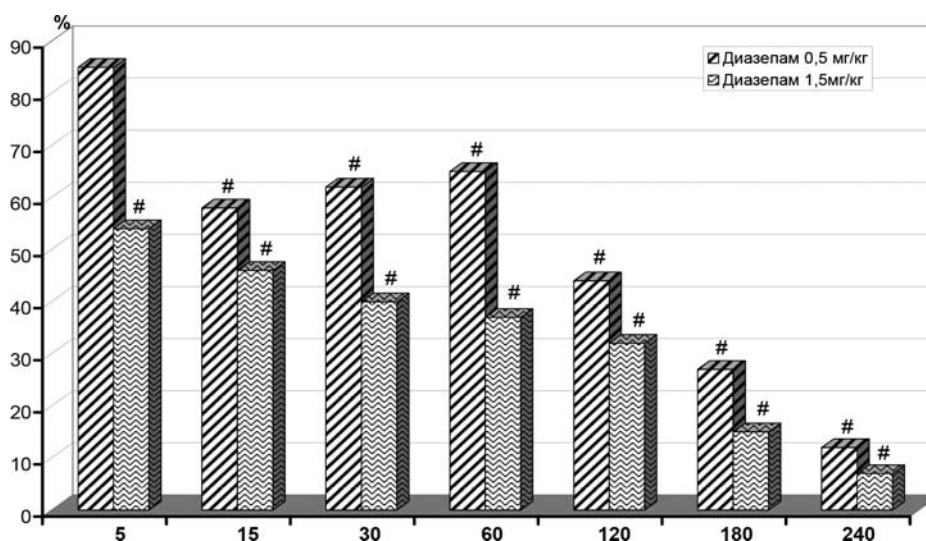


Рис. 2. Влияние диазепама на активность эпилептических очагов в коре головного мозга.

Примечания: по оси абсцисс – время с момента в/бр применения диазепама (мин); по оси ординат – мощность очагов в % по отношению к контролю, принятому за 100%. # –  $P < 0,05$  в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля (ANOVA+ Neuman-Keuls).

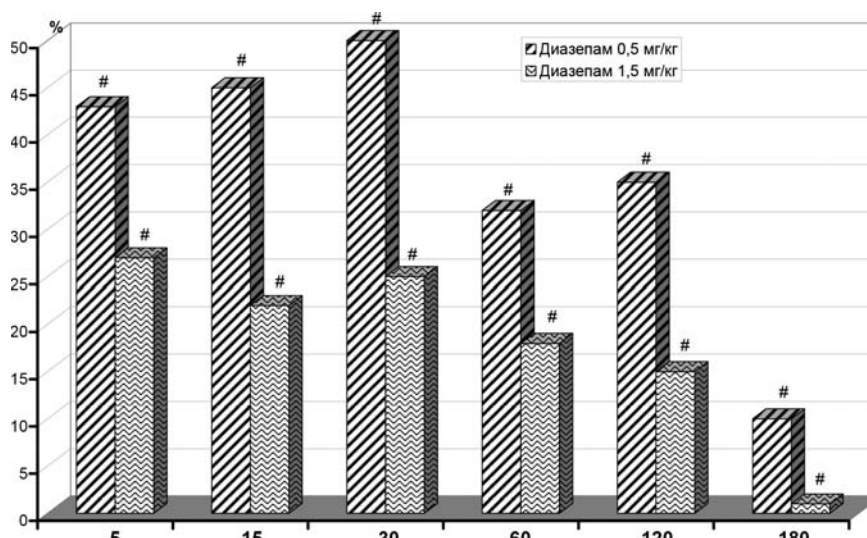


Рис. 3. Эффекты диазепама на пенициллин-вызванные (15000 МЕ/мл) очаги эпилептической активности в коре головного мозга крыс в условиях предварительного применения леветирацетама (30,0 мг/кг, в/бр).

Примечания: по оси абсцисс – время с момента в/бр применения диазепама (мин); по оси ординат – мощность очагов в % по отношению к контролю, принятому за 100%. # –  $P < 0,05$  в сравнении с соответствующим показателем в группе контроля (ANOVA+ Neuman-Keuls).

мин, что не отличалось от соответствующего показателя в контрольной группе животных ( $P > 0,05$ ). Применение диазепама в большей дозе (1,5 мг/кг, в/бр, 7 крыс) вызывало значительное снижение мощности очагов уже через 5 мин с момента инъекции (на 46,8 %) по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ) (рис. 2). Достоверные различия сохранялись до конца наблюдения, а общая длительность существования очагов составила  $189,6 \pm 13,4$  мин и также не отличалась от показателя в контроле ( $P > 0,05$ ).

3. Эффекты сочетанного применения леветирацетама и диазепама. Применение диазепама (0,5 мг/кг, в/бр, 8 крыс), осуществленное через 15 мин с момента возникновения первых спайковых разрядов и через 45 мин с момента в/бр введения ЛВР (30,0 мг/кг, в/бр), вызывало уже через 5 мин после инъекции значительное и достоверное снижение мощности очагов (на 58,4 %) в сравнении с контролем (рис. 3). Указанные достоверные различия между группами отмечались до конца наблюдения. При этом следует отметить, что через 30 мин с момента применения диазепама мощность очагов ( $11,4 \pm 1,5$  усл. ед.) была также меньше таковой в группе с самостоятельным введением аналогичной дозы диазепама ( $22,5 \pm 2,1$  усл. ед.) ( $P < 0,05$ ), и достоверные различия показателя мощности очагов в указанных группах также сохранялись до конца наблюдения. Длительность существования очагов составила  $159,4 \pm 12,7$  мин, что не отличалось от аналогичного показателя в контроле ( $P > 0,05$ ).

Под влиянием диазепама (1,5 мг/кг, в/бр, 9 крыс) мощность очагов ЭпА через 5 мин с момента введения препарата и через 35 мин после в/бр применения ЛВР в дозе 30,0 мг/кг была меньше таковой в контроле в 3,7 раза ( $P < 0,05$ ) (рис. 3). Достоверные различия исследуемого показателя между группами сохранялись до конца наблюдения. Через 15 мин с момента введения диазепама мощность очагов ( $8,8 \pm 1,7$  усл. ед.) была достоверно меньше, чем в группе животных с самостоятельным применением аналогичной

дозы диазепама ( $17,4 \pm 2,3$  усл. ед.) ( $P < 0,05$ ). Достоверные различия между группами также сохранялись до конца наблюдения. Длительность существования очагов в условиях сочетанного применения ЛВР (30,0 мг/кг, в/бр) и диазепама (1,5 мг/кг, в/бр) составила  $110,5 \pm 11,2$  мин, что было меньше как в сравнении с группой контроля, так и в сравнении с животными, которым вводили только диазепам ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях формирования в коре головного мозга крыс очагов ЭпА, генерирующих интериктальную (спайковую) активность, применение как леветирацетама, так и диазепама оказывает дозозависимое противозепилептическое действие, что согласуется с данными других авторов [3, 7]. Под влиянием препаратов происходит уменьшение частоты, амплитуды спайковых разрядов, а также снижение длительности существования очагов.

Усиление противосудорожного действия препаратов при совместном применении может быть связано с реализацией механизмов, обеспечивающих формирование эффекта снижения возбудимости нейрональной мембраны. В этом отношении следует отметить, что одним из возможных механизмов осуществления противосудорожного действия ЛВР является его способность связываться с синаптическим везикулярным протеином 2А (SV2А) и, как следствие, вызывать не прямое торможение пресинаптического высвобождения нейромедиаторов [8]. Кроме того, ЛВР оказывает модулирующие эффекты на внутриклеточное содержание ионов кальция путем повышения их высвобождения из внутриклеточных депо [12], а также за счет торможения кальциевых каналов N-типа [10]. Также установлено, что ЛВР оказывает антагонистическое влияние на отрицательную аллостерическую модуляцию ионами цинка и  $\beta$ -карболинов ГАМК- и глицин-индуцированных трансмембранных токов [6]. Подобные мембранотропные эффекты ЛВР, по-видимому, могут эффективно дополнять влияние диазепама на хлор-ионофор ГАМК-рецепторов мембраны нейрона.



Принимая во внимание, что фармакологическая резистентность развивается к большинству противоэпилептических препаратов, за исключением ЛВР [3, 4, 9], установленный эффект взаимного потенцирования противосудорожного действия ЛВР и диазепама возможно применить к коррекции толерантности к действию диазепама, в том числе и его желательной и нежелательной активности.

#### Выводы

1. Леветирацетам и диазепам оказывают дозозависимое

тормозное противосудорожное действие на пенициллин-индуцированной очаговой модели эпилептической активности.

2. Сочетанное применение леветирацетама и диазепама сопровождается развитием потенцированного противосудорожного действия препаратов.

**Перспективы дальнейших исследований** предполагают разработку рекомендаций клинического сочетанного применения диазепама и леветирацетама у пациентов с простыми парциальными формами эпилепсии.

#### Список литературы

1. Зенков Л.Р. Генерализованные эпилепсии: современные концепции и терапевтические подходы / Л.Р. Зенков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №1. – С. 72–82.
2. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus / A.M. Mazarati, R. Baldwin, H. Klitgaard et al. // *Epilepsy Res.* – 2004. – Vol. 58. – №2–3. – P. 167–174.
3. Czapinski P. Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs / P. Czapinski, B. Blaszczyk, S.J. Czuczwar // *Current Topics in Medicinal Chemistry.* – 2005. – Vol. 5. – P. 3–14.
4. De Smedt T. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data / T. De Smedt, R. Raedt, K. Vonck, P. Boon // *CNS Drug Rev.* – 2007. – №13. – P. 3–56.
5. Effect of levetiracetam on penicillin induced epileptic activity in rats / A.E. Arik, F. Bağırıcı, F. Sefil, C. Marangoz // *Acta Neurobiol. Exp.* – 2014. – Vol. 74. – P. 266–275.
6. The antiepileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents / J.M. Rigo, G. Hans, L. Nquyen et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 136. – P. 659–672.
7. The maximal electroshock seizures (MES) model in the preclinical assesment of potential new antiepileptic drugs / M.M. Castel-Branco, G.L. Alves, I.V. Figueiredo et al. // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 31. – №2. – P. 101–106.
8. The synaptic vesicle glycoprotein 2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca<sup>2+</sup> channels through an intracellular pathway / C. Vogl, S. Mochida, C. Wolff et al. // *Mol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 82. – P. 199–208.
9. Loescher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs / W. Loscher // *Seizure.* – 2011. – Vol. 20. – P. 359–368.
10. Lukyanetz E.A. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam / E.A. Lukyanetz, V.M. Shkryl, P.G. Kostyuk // *Epilepsia.* – 2002. – Vol. 43. – P. 9–18.
11. Modur P.N. Sequential intrarectal diazepam and intravenous levetiracetam in treating acute repetitive and prolonged seizures / P.N. Modur, W.E. Miller, S. Zhang // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51. – №6. – P. 1078–1082.
12. Nagarkatti N. Levetiracetam inhibits both ryanodine and IP<sub>3</sub> receptor activated calcium induced calcium release in hippocampal neurons in culture / N. Nagarkatti, L.S. Deshpande, R.J. DeLorenzo // *Neurosci. Lett.* – 2008. – Vol. 436. – P. 289–293.
13. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam / K.J. Meador, A. Gevins, P.T. Leese et al. // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52. – №2. – P. 264–272.

#### References

1. Zenkov, L. R. (2012) Generalizovannye e'pilepsii: sovremennyye koncepcii i terapevticheskie podkhody [Generalized epilepsy: contemporary conceptions and therapeutical approaches]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*, 1, 72–82. [in Russian].
2. Mazarati, A. M., Baldwin, R., Klitgaard, H., et al. (2004) Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus. *Epilepsy Res.*, 58 (2–3), 167–174.
3. Czapinski, P., Blaszczyk, B., & Czuczwar, S. J. (2005) Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5, 3–14.
4. De Smedt, T., Raedt, R., Vonck, K., & Boon, P. (2007) Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data. *CNS Drug Rev.*, 13, 3–56.
5. Arik, A. E., Bağırıcı, F., Sefil, F., & Marangoz, C. (2014) Effect of levetiracetam on penicillin induced epileptic activity in rats. *Acta Neurobiol. Exp.*, 74, 266–275.
6. Rigo, J. M., Hans, G., Nquyen, L., et al. (2002) The antiepileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br. J. Pharmacol.*, 136, 659–672. doi: 10.1038/sj.bjp.0704766.
7. Castel-Branco, M. M., Alves, G. L., Figueiredo, I. V. et al. (2009) The maximal electroshock seizures (MES) model in the preclinical assesment of potential new antiepileptic drugs. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 31(2), 101–106. doi: 10.1358/mf.2009.31.2.1338414.
8. Vogl, C., Mochida, S., Wolff, C. et al. (2012) The synaptic vesicle glycoprotein 2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca<sup>2+</sup> channels through an intracellular pathway. *Mol. Pharmacol.*, 82, 199–208. doi: 10.1124/mol.111.076687.
9. Loescher, W. (2011) Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 20, 359–368. doi: 10.1016/j.seizure.2011.01.003.
10. Lukyanetz, E. A., Shkryl, V. M., & Kostyuk, P. G. (2002) Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia*, 43, 9–18. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.24501.x.
11. Modur, P. N., Miller, W. E., & Zhang, S. (2010) Sequential intrarectal diazepam and intravenous levetiracetam in treating acute repetitive and prolonged seizures. *Epilepsia*, 51(6), 1078–1082. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02385.x.
12. Nagarkatti, N., Deshpande, L. S., & DeLorenzo, R. J. (2008) Levetiracetam inhibits both ryanodine and IP<sub>3</sub> receptor activated calcium induced calcium release in hippocampal neurons in culture. *Neurosci. Lett.*, 436, 289–293. doi: 10.1016/j.neulet.2008.02.076.
13. Meador, K. J., Gevin, A., Leese, P. T., et al. (2011) Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam. *Epilepsia*, 52(2), 264–272. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02746.x.

#### Сведения об авторе:

Муратова Т. Н., к. мед. н., доцент, зав. каф. неврологии, Одесский национальный медицинский университет,  
E-mail: godlevsky@odmu.edu.ua.

Поступила в редакцию 23.09.2014 г.