

Опыт применения леветирацетама в лечении болевых синдромов у онкологических больных на фоне химиотерапии и пациентов с невралгией тройничного нерва

А.С. Шершевер – доктор мед. наук. ГБУЗ СООД; г. Екатеринбург
А.Ю.Лазарев – врач - нейрохирург. ГБУЗ СООД; г. Екатеринбург
Д.Л. Бенцион – зав. первым радиологическим отделением. ГБУЗ СООД; г. Екатеринбург
Ю.А. Миронова – врач - радиоотерапевт. ГБУЗ СООД; г. Екатеринбург
С.А. Лаврова – к.м.н. врач функциональной диагностики. ГБУЗ СООД; г. Екатеринбург
Н.В. Страхова – зав. отделением химиотерапии. ГБУЗ СООД; г. Екатеринбург
Е.В. Сорокова – к.м.н. невролог, эпилептолог. ГКБ № 40.г. Екатеринбург

The experience of levetiracetam (кепра) application for the treatment of pain syndromes in oncologic patients on the background of chemotherapy and patients with facial neuralgia

**A.S.Shershever, A.Yu.Lasarev, D.L.Bentsion,
 Yu.A.Mironova, S.A.Lavrova, N.V.Strakhova, E.V.Sorokova**

Резюме

Противоэпилептический препарат леветирацетам (кепра) обладает минимальным лекарственным взаимодействием с другими препаратами, которые применяются у больных эпилепсией с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Изучена эффективность леветирацетама у пациентов с различной локализацией опухолевого процесса, с выраженным болевым синдромом, генерализовавшимся после проведенного ранее комплексного лечения (оперативное, лучевое) на фоне химиотерапии. Вторую группу составили пациенты с невралгией тройничного нерва. Анализируя результаты применения препарата, установлено, что леветирацетам наиболее эффективен у больных с метастазами в 60-65 лет в дозе - 2500-3000 мг, с НТН в 70-80 лет при достижении дозы 2000 мг в сутки.

Ключевые слова: леветирацетам (кепра), онкология, метастазы, болевые синдромы, химиотерапия, невралгия тройничного нерва.

Resume

Antiepileptic preparation Levetiracetam (Kepra) possesses minimal medicinal interaction with other drugs which are used for epileptic patients with severe concomitant diseases. We have studied Levetiracetam efficacy in patients with tumours of various localization, with marked pain syndrome generalized after a complex treatment (operative, radiation) on the background of chemotherapy. The second group included the patients with facial neuralgia. Analyzing the results of the preparation application we have determined that Levetiracetam is mostly effective with the dose of 2500-3000mg for 60-65old patients having metastases, with the dose reaching 2000mg per day for 70-80old patients having facial neuralgia.

Key words: levetiracetam (kepra), oncology, metastases, pain syndromes, chemotherapy, facial neuralgia.

Использование противоэпилептических препаратов (ПЭП) для лечения невропатических болей (НБ) известно давно, когда они стали применяться для лечения невралгии тройничного нерва (НТН). Воздействие на периферический компонент обусловлено способностью тормозить распространение импульсов, угнетая сегментарное возбуждение и облегчая торможение [19]. Фактически и сейчас ПЭП – это препараты выбора для лечения НБ [3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. ПЭП назначают при наличии болей, возникших в результате невропатии периферических нервов, корешкового поражения, при поражении спинного мозга, фантомных болях, атипичных лицевых и центральных постинсультных болях. Особенно трудно под-

даются лечению БС, обусловленные онкологическими заболеваниями [8,15, 23].

Имеются сообщения об успешном применении леветирацетама (ЛЕВ) при НБ. ЛЕВ был применен при постгерпетической невралгии, цервикальной и люмбажной радикулопатии, лицевых болях и мононейропатиях [12, 13, 17, 20, 21, 22]. ЛЕВ отличается от ПЭП первой генерации лучшей переносимостью и безопасностью. Эффект в виде уменьшения боли отмечен более чем на 50%, нормализация сна более чем у половины обследованных больных, у которых ЛЕВ применялся в дозе 1000-2000 мг [6, 7, 8, 9, 11, 15,16,18,19].

Выбор ЛЕВ был обусловлен тем, что у препарата отсутствует гепатотоксичность. У пациентов с генерализацией онкологического заболевания мы применили ЛЕВ для купирования БС, на фоне проведения химиотерапии.

Вторую группу составили пациенты с невралгией тройничного нерва.

Ответственный за ведение переписки -

Шершевер А. С.,

620036, Россия, Екатеринбург ул. Соболева 29

тел. (343)376-99-53; 376-95-49. shershever@mail.ru

Целью исследования было оценить анальгетические свойства противоспазматического препарата леветирацетам в качестве адьювантной терапии у онкологических больных с болевыми синдромами (БС) и у пациентов с НТН.

Материал и методы

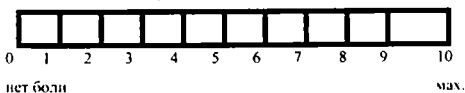
В период 2004 – 2009 гг. пролечено 54 пациента с БС в возрасте от 45 до 82 лет (в среднем – 60 лет). Клиническое течение сравнивали с динамикой ЭЭГ (изучали динамику спектров различных диапазонов ЭЭГ) в течение пяти – десяти дней на фоне приема леветирацетама. При этом необходимо отметить, что все пациенты лечились новейшими противоболевыми препаратами, в том числе ПЭП, антидепрессантами и/или опиатами.

Мы начинали лечение леветирацетамом с «ударной дозы». Препарат является быстрорастворимым лекарством с высокой проникающей способностью. Таблетки растворяли в 50,0 мг воды. Первая, разовая доза – 1000-1500 мг, затем прибавляли по 500 мг в сутки до 2000-3000 мг в зависимости от возраста и веса больного [6, 7, 8].

В соответствии с критериями ВОЗ, лечение проводили на основе информированного согласия больных и в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993).

Эффективность лечения оценивали по двухсоставной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (Quadruple Visual Analogue Scale). Эта шкала использовалась до лечения, после первого дня лечения, после третьего дня и после завершения курса. ВАШ применяли для количественной оценки боли. Шкала представляет собой отрезок длиной 100 мм, разделенный на 10 равных частей, пронумерованных от 0 до 10. Начальная точка (0 баллов) соответствует отсутствию боли, а конечная (10 баллов) – самым сильным болевым ощущениям, когда – либо переносимым пациентом. Шкала отражала выраженность боли на момент обследования (вопрос 1) и восприятие боли (вопрос 2) (рис. 1).

1. Какова ваша боль прямо сейчас?



2. Каков ваш наиболее типичный или средний уровень боли?

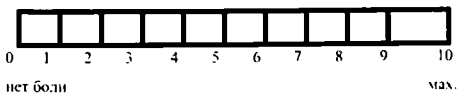


Рисунок 1. Двухсоставная визуально-аналоговая шкала боли.

Первая группа состояла из 32 – в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 56 лет), 21 – мужского, 11-женского пола с различной локализацией опухолевого процесса, генерализовавшимся после проведенного ранее комплексного лечения (оперативное, лучевое, химиотерапия). Они поступили повторно и получали различные курсы химиотерапии на основе препаратов платины, таксанов, антрациклиновые антибиотики и т.д., в связи с метастатическим поражением позвоночника, паховых узлов (после ампутации конечностей), плечевого сплетения, аксиллярных лимфоузлов. У всех этих пациентов отмечались выраженные корешковые, фантомные и каузалгические боли. Лечение в стационаре 5 ± 3 дня. Длительность наблюдения 15 дней.

Вторая группа – 22 пациента с НТН в возрасте от 55 до 82 лет (средний возраст 66 лет), 17 мужского, 5 женского пола, со стажем заболевания от 5 до 15 лет. Лечение в стационаре 10 ± 3 дня. Длительность наблюдения 15 дней.

Обработка результатов проводилась методом непараметрической статистики с использованием критерия Вилкоксона, Манна-Уитни, статистическая значимость определялась при уровне $p < 0,05$. Программное обеспечение Statistica 6.0, StatSoft Russia.

Результаты

На основании данных опросника выявлено достоверное различие медианы уровня болевых ощущений во всей группе до и после применения леветирацетама, которая составила 8(6;9), 3(2;3) баллов соответственно, $p < 0,05$ (рис.2).

При оценке уровня восприятия боли получены данные достоверно значимого снижения болевых ощущений до и после лечения, $p < 0,05$. При этом медиана до лечения составила 7(4;9), после лечения 3(2;4) балла. Только у двух больных не получен анальгетический эффект после применения леветирацетама (рис.3).

Во всей группе отмечено снижение болевого синдрома с третьих суток лечения, 4 (3;6) балла, $p < 0,05$ (рис.4)

Эффективность применения препарата отмечалась на третьи сутки достоверно лучше у мужчин (рис.5).

Оценивая результаты, применение леветирацетама у пациентов различного возраста выявлено, что ответ на проводимую терапию быстрее возникает у пациентов старше 60 лет, в первые сутки (рис. 6).

Оценка значимости патологического фактора в развитии боли позволила выявить, что болевой синдром при НТН купируется быстрее, чем при метастазах. Значение медиан по ВАШ были достоверно различными уже на третьи сутки лечения (рис.7).

Анализируя результаты применения леветирацетама в первой группе больных, с метастазами, эффект наступал на третьи сутки при достижении дозы 2000 мг, особенно хороший эффект отмечен у больных с каузалгической и фантомными болями верхних конечностей. Ощущение фантома регрессировало, значительно улучшался фон настроения, особенно при достижении дозы в 3000

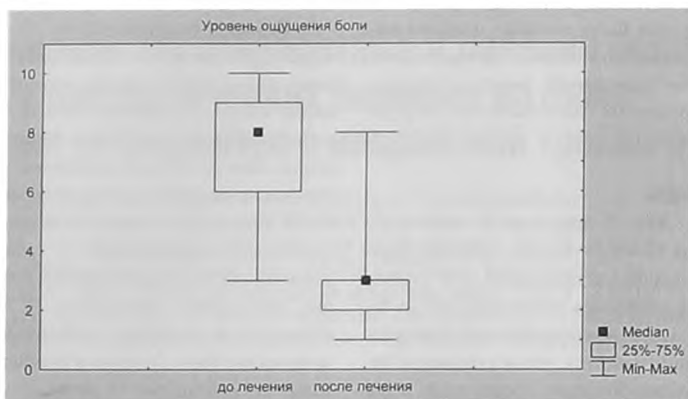


Рисунок 2. График значений по вопросу 1 (уровень болевых ощущений), до и после лечения в первой и второй группах.

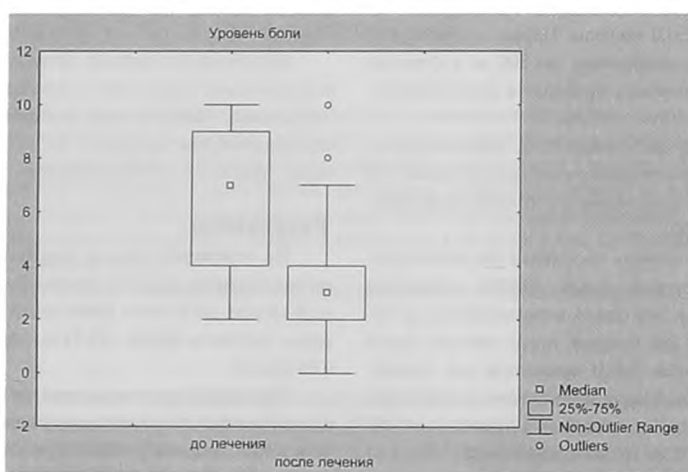


Рисунок 3. График значений по вопросу 2. До и после лечения в первой и второй группах.

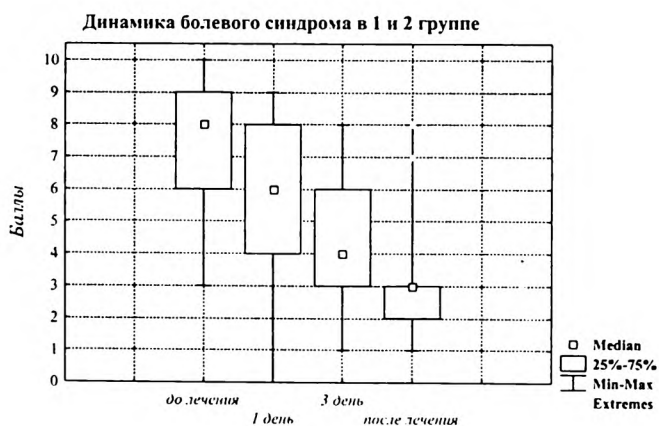


Рисунок 4. Динамика болевого синдрома.



Рисунок 5. Оценка уровня боли по полу в I и II-й группах.

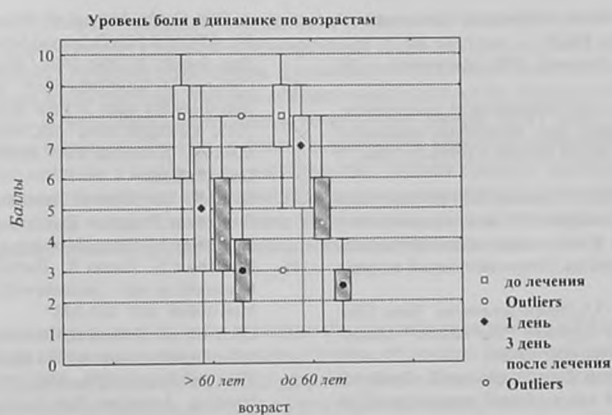


Рисунок 6. Оценка уровня боли по возрасту в I и II-й группах.

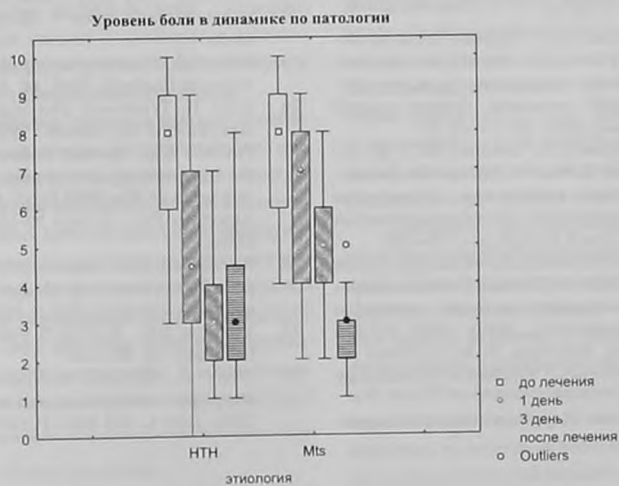


Рисунок 7. Оценка уровня боли по этиологии в I и II-й группах.

мг и на протяжении применения леветирацетама, состояние пациентов оставалось стабильным.

Анализируя результаты применения препарата выявлено, что леветирацетам наиболее эффективен у больных с НТН, в возрасте 70-80 лет при достижении дозы 2000 мг, а у больных с метастазами в 60-65 лет - 2500-3000 мг в сутки.

У всех больных с БС при анализе ЭЭГ до назначения используемых препаратов и после лечения не были выявлены диагностически значимые изменения паттернов, это соответствует тому факту, что верификация боли методом ЭЭГ не достаточно достоверна. У пациентов в I и II группах ЭЭГ расценивалась как крайний вариант возрастной нормы.

В связи с тем, что леветирацетам в I-й группе применялся в составе комбинированной терапии, установить точную причину развития побочных эффектов очень сложно.

Во II-й группе у 7% отмечалось нарушение концентрации внимания, спутанность сознания, головкружение. Учитывая возраст пациентов, расценить это состояние как побочные эффекты также не представляется возможным.

Все пациенты I и II групп закончили лечение в стационаре. «Показатель удержания» в течение 10 дней составил 73,6%.

Проведенное исследование позволяет рекомендовать препарат леветирацетам для лечения больных с болевыми синдромами различной этиологии. ■

Литература:

- Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: [Текст]; Р.АН.
- Белова. Под ред. А.Н. Беловой, О.И. Щепетовой – М.: Антидор, 2002. – 440 с.
- Лебедева А.В., Неменов Д.Г. Возможности применения кеппры (леветирацетама) при различных неврологических заболеваниях. Журн неврол и психиат 2008; 2: 49-56.
- Новиков А.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. Комплексный регионарный болевой синдром при поражении периферических нервов. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Неврологический журнал 1999; 4: 5: 7-11.
- Новиков А.В., Солоха О.А. Нейропатическая боль: Обзорение по материалам журнала "The Lancet". Неврологический журнал 2000; 5:1: 56- 61.
- Шершевер А.С., Лаврова С.А., Телегин А.В., Гриб А.В. Динамика показателей как критерий оценки качества лечения эпилепсии противосудорожными препаратами. Журн Лечащий врач 2006; 10: 81-83.
- Шершевер А.С., Лаврова С.А., Телегин А.В. и др. Критерии оценки качества лечения симптоматической эпилепсии препаратами кеппра и топамакс. Журн неврол и психиат 2007; 105: 7: 15-19.
- Шершевер А.С., Бендион Д.Л., Лаврова С.А. и др. Использование кеппры у больных с опухолью головного мозга и эпилептическими припадками после хирургического лечения во время проведения лучевой терапии. Журн неврол и психиат 2008; 108: 10: 31-36.
- Шершевер А.С., Лаврова С.А., Бендион Д.Л. и др. Леветирацетам в лечении болевых синдромов. Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» Тезисы Всероссийской научно-практической конференции. 2009. - Санкт Петербург. С.185-186.
- Яхно Н.Н. Применение противосудорожных препаратов для лечения хронических неврогенных болевых синдромов. В книге: Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. СПб., МИА-1994. С.317-325.
- Argoff C. Postherpetic Neuralgia. In Management of Neuropathic Pain Syndromes. A supplement to Neurology Reviews March 2000. P.15-24.
- Cochran J. Levetiracetam (Keppra) in neuropathic pain: A Pilot Study. Journal of Pain Mar-2003; 4(2 Suppl 1): 90, ABC 953. 22ND Annual Scientific Meeting, American Pain Society. 20-Mar-2003. Chicago. United States.
- Cjchran J. Levetiracetam in cervical and lumbar radiculopathy pain: A Pilot Study. Journal of Pain Mar-2003; 4(2 Suppl 1):89, ABC. 952. 22ND Annual Scientific Meeting, American Pain Society. 20-Mar-2003. Chicago. United States.
- Galer B. The Clinical Handbook of Neuropathic Pain. Education Program Syllabus. American Academy of Neurology 52 Annual Meeting. April 29-May 6, 2000. USA
- Clelland C.S., Gonin R., Hatfield A.K. et al Pain and its treatment in out – patients with metastatic cancer. N Eng Med 1994; 330: 592-596.
- Cjchran J. Levetiracetam in cervical and lumbar radiculopathy pain: A Pilot Study. Journal of Pain Mar-2003; 4(2 Suppl 1):89, ABC. 952. 22ND Annual Scientific Meeting, American Pain Society. 20-Mar-2003. Chicago. United States.
- Guay D.R. Oxcarbazepin, topiramate, zonisamide and levetiracetam: potential use in neuropathic pain. Am J Geriatr Pharmacoter 2003; 1: 1: 18-23.
- Kori S.H., Foley K.V., Posner J.B. Brachial plexus lesions in patients with cancer – 100 cases. Neurology 1981; 31: 45-50.
- Miller G.S. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine Headache 2004; 44: 3: 238-243.
- Ollat H. Traitment pharmacologique de la douleur neuropathique. Rev. Neurol, 1992;148 (8/9):521-31.
- Paterson S.M., Stewart S. Levetiracetam is effective in the treatment of chronic pain: A prospective open-label case series. 20-Mar-2003. 22ND Annual Scientific Meeting, American Pain Society. 20-Mar-2003. Chicago. United States.
- Rowbotham M.C., Manville N.S., Ren J. Pilot tolerability and effectiveness study of levetiracetam for postherpetic neuralgia. Neurology Sep – 2003. 61:866-867.
- Twycross R.G., Fairfields S. Pain in far-advanced cancer. Pain 1982; 14: 303-310/
- Wolf C., Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. The Lancet-1999.- June 5.- Vol. 353. - P. 1959-64.