

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ДИГОКСИНУ ЯК АД'ЮВАНТНОГО ЗАСОБУ В ЛІКУВАННІ РЕФРАКТЕРНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Цивунін В.В.^{1,2}, Штриголь С.Ю.², Штриголь Д.В.³, Міщенко М.В.²,
Гаврилов І.О.², Таран А.В.², Юдкевич Т.К.²

¹ТОВ «ОРГАНОСІН ЛТД», м. Київ, Україна

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків,
Україна

Вступ. Поширеність рефрактерної епілепсії у світовій популяції має сталу тенденцію до зростання. Наразі кожен четвертий дорослий та майже кожна третя дитина з епілепсією страждають на поліфармакорезистентні форми хвороби. Для кращого контролю рефрактерних судом на додачу до стандартної терапії серед іншого пропонується використання ліків із інших фармакологічних груп – так званих «непротиепілептичних засобів», яким притаманні неklasичні впливи на епілептогенез. Одним із перспективних таких препаратів є ліпофільний серцевий глікозид дигоксин у низькій дозі, що вона не чинить впливу на міокард.

Мета дослідження. Вивчити вплив дигоксину в субкардіотонічній дозі на ефективність традиційних загальноживаних протиепілептичних препаратів (ПЕП), дослідити нейрохімічні механізми його дії, а також оцінити доцільність використання дигоксину як ад'ювантного засобу в терапії рефрактерної епілепсії.

Матеріали і методи. Досліди проводили на білих безпородних мишах обох статей на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, Україна). Використано 7 експериментальних моделей первинно-генералізованих судом із різними нейрохімічними механізмами: індуковані пентилентетразолом, максимальним електрошоком, пікротоксином, бікукуліном, тіосемікарбазидом, стрихніном та камфорою. Визначали вплив дигоксину як *per se*, так і в комбінації з 7 класичними загальноживаними ПЕП: вальпроатом натрію, карбамазепіном, ламотриджіном, леветирацетамом, топіраматом, клоназепамом та фенобарбіталом. Для поглиблених досліджень, у тому числі механізмів протисудомної дії дигоксину, використовували модель хронічного епілептогенезу – пентилентетразол-індукований кіндлінг.

Тема НДР. Експерименти виконано в рамках науково-дослідної роботи «Обґрунтування вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів з іншими препаратами» (номер держреєстрації **0120U102460**, 2020–2022 рр.), що фінансується за рахунок коштів Державного Бюджету України.

Результати. Встановлено, що за умов гострих первинно-генералізованих судом дигоксин *per se* залежно від конкретної моделі судом виявляє помірні або виразні антиконвульсивні властивості. При цьому протисудомний ефект

дигоксину, як доведено за умов базових моделей пентилентетразолових судом та максимального електрошоку, не залежить від шляху його введення. Такий універсальний антиконвульсивний потенціал може свідчити як про полімодальну дію серцевого глікозиду на різні патогенетичні ланки судом (блокаду потенціалзалежних натрієвих каналів, посилення ГАМК- та гліцинергічної гальмівної трансмісії, інгібування глутамат-індукованого збудження, оптимізацію метаболізму церебральних моноамінів та корекцію енергетичного обміну нейронів тощо), так і про не притаманний відомим ПЕП вплив на інші, можливо, базові механізми розвитку та генералізації судом. При цьому дигоксин виразно посилює ефективність усіх без винятку досліджуваних класичних ПЕП, збільшуючи антиконвульсивний потенціал їх субефективних доз. Примітно, що потенціювальний вплив дигоксину також не залежить від судомної моделі та забезпечує виразний захисний ефект ПЕП навіть при невідповідності механізму його дії нейропатогенезу експериментальних пароксизмів. Відсутність або слабка виразність антиконвульсивного ефекту ПЕП на такій моделі свідчить про неповний контроль нападів та дозволяє розглядати це як експериментальний еквівалент резистентних судом.

Виразний потенціювальний ефект дигоксину встановлено й за умов хронічного епілептогенезу – серцевий глікозид посилює антиконвульсивну дію вальпроату натрію, забезпечуючи максимально повну протекцію експериментальних тварин від спонтанних судом протягом усіх 16 днів моделювання пентилентетразолового кіндлінгу. При цьому дигоксин та вальпроат натрію *per se* за таких умов чинять лише помірні захисні властивості.

Протисудомні властивості дигоксину, вочевидь, тісно пов'язані з редукцією нейрозапалення: встановлено, що серцевий глікозид зменшує виразність кіндлінг-індукованого дисбалансу низки компонентів церебрального каскаду арахідонової кислоти, зокрема, ізоформ циклооксигенази (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), простагландинів E₂, I₂, F_{2α}, тромбоксану B₂. За рівнем нейронспецифічної енолази визначено, що дигоксин запобігає апоптозу нейронів, а редукція вмісту 8-ізопростану в головному мозку на тлі серцевого глікозиду вказує на зменшення виразності оксидативного стресу. Крім того, встановлено, що дигоксин нормалізує церебральний баланс нейроактивних амінокислот: ГАМК, гліцину, глутамату та аспартату. Подальшого обґрунтування потребує встановлений амбівалентний вплив серцевого глікозиду на активність церебральної Na⁺,K⁺-АТФази – помірне пригнічення за використання *per se* та активація за комбінації з вальпроатом натрію.

Висновки. Отже, встановлено, що дигоксин у субкардіотонічній дозі не лише виявляє власний універсальний протисудомний ефект, але й виразно потенціює антиконвульсивні властивості класичних загальноживаних ПЕП із різними механізмами дії – вальпроату натрію, карбамазепіну, ламотриджину, леветирацетаму, топірамату, клоназепаму та фенобарбіталу навіть за умов

неповного контролю судом – еквіваленту рефрактерної епілепсії. Отримані результати обґрунтовують важливість подальше дослідження дигоксину, а також перспективність його клінічного вивчення як допоміжного засобу в фармакотерапії поліфармакорезистентної епілепсії.

ДИГОКСИН У СУБКАРДІОТОНІЧНИХ ДОЗАХ ЯК АД'ЮВАНТНИЙ ЗАСІБ У ЛІКУВАННІ ЕПІЛЕПСІЇ

Штриголь Д.В.¹, Штриголь С.Ю.²

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків,
Україна

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Почастішання випадків поліфармакорезистентної епілепсії, що сягає 25-30% випадків [1, 2], диктує необхідність пошуку нових підходів до лікування. Вони полягають у розробці та впровадженні нових протиепілептичних препаратів (ПЕП), бажано з оригінальними механізмами дії, та застосуванні класичних ПЕП разом із ад'ювантами – так званими «непротиепілептичними препаратами». Як ад'юванти, що певним чином модулюють дію ПЕП, використовують препарати різного механізму дії, зокрема нестероїдні протизапальні засоби, місцеві анестетики, блокатори повільних кальцієвих каналів, β -адреноблокатори, блокатор І_f-каналів івабрадин, статини, конкурентний інгібітор ксантинооксидази алопуринол, селективні інгібітори фосфодіестерази-5, інгібітори SGLT2 (гліфлозини) [3–13]. Нашу увагу в цьому аспекті привертає серцевий глікозид дигоксин, який у низьких (субкардіотонічних) дозах у дітей, хворих на епілепсію, здатний суттєво покращувати перебіг захворювання. Так, при застосуванні у 20 дітей з тяжкими формами поліфармакорезистентної епілепсії дигоксин в ½ вікової кардіотонічної дози дав позитивний ефект у 40% випадків [14].

Методи дослідження. Використано системно-аналітичний метод, клінічне застосування дигоксину *off label* у субкардіотонічних дозах у дітей з поліфармакорезистентною епілепсією, експериментальні дослідження на загальноприйнятих тваринних моделях первинно-генералізованих судом і хронічного епілептогенезу.

Тема НДР. Робота виконана в рамках фундаментального наукового дослідження Міністерства охорони здоров'я України № 0120U102460 «Обґрунтування вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів з іншими