

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

препаратами», що виконується за рахунок коштів Державного бюджету України (Наказ МОЗ України № 509 від 24.02.2020 р.), період виконання: 2020-2022 рр.

Результати. Наш власний досвід лікування 7 дітей 9–12 років, які безуспішно отримували від 2 до 7 стандартних ПЕП, підтверджує досить високий протиепілептичний потенціал дигоксину: у 5 випадках (71%) досягнуто виразний позитивний ефект, у 2 пацієнтів жодної динаміки перебігу хвороби не спостерігали [15]. Дигоксин як додаток до стандартних ПЕП призначали у форматі *off label* з інформованої згоди батьків після верифікації можливих соматичних протипоказань, консультації педіатра, ЕКГ- та ЕЕГ-контролю в дозі 0,02 мг/кг ($\frac{1}{2}$ вікової кардіотонічної дози), що за маси тіла близько 30 кг становить 0,6 мг, що можна вважати умовним еквівалентом насичувальної дози в кардіології. Запропонована така схема застосування дигоксину: 1 та 2 дні лікування (умовно «насичення») – 0,125 мг (по $\frac{1}{2}$ таблетки дозою 0,25 мг), а з 3 дня (умовно «підтримання») – 0,06 мг (по $\frac{1}{4}$ таблетки). У 5 дітей позитивний ефект дигоксину мав місце з перших днів. Частота генералізованих клоніко-тонічних нападів зменшилась з 4-8 до 1 на місяць, абсансів і міоклонічних пароксизмів – з багаторазових щоденних до одиничних. Жодного побічного ефекту дигоксину не спостерігали, типова для вищих (кардіотонічних) доз брадикардія була відсутня: вихідна частота серцевих скорочень становила 70 ± 2 хв⁻¹, через 1 місяць – 68 ± 2 хв⁻¹.

Наведемо приклад позитивного ефекту серцевого глікозиду при епілепсії. У пацієнта О., 12 років, з частими поліморфними нападами та епілептичною деменцією, в якого великі судомні напади виникали щотижня, малі – щодня, на фоні призначення дигоксину великі напади спостерігалися не частіше 1 разу на місяць, а через 2 місяці припинилися. Додатково спостерігався нормотимічний, седативний ефект. На тлі дигоксину не було звичайного весняного загострення перебігу захворювання. При спробі припинити прийом дигоксину судомні пароксизми відновилися з колишньою інтенсивністю.

Зазначений позитивний клінічний досвід застосування дигоксину при епілепсії останнім часом набув потужного експериментального обґрунтування. Зокрема, на базовій пентилентетразоловій моделі первинно-генералізованих судом у мишей саме дигоксин з-поміж інших наявних на фармацевтичному ринку препаратів серцевих глікозидів (ланатозид С, строфантин G, корглікон) чинить найвиразніший протисудомний ефект (очевидно, значною мірою завдяки ліофільності та здатності долати гематоенцефалічний бар'єр) у широкому діапазоні доз (особливо в дозі 0,8 мг/кг), і цей ефект майже не залежить від шляху введення препарату – у шлунок або підшкірно [16, 17]. Ця властивість дигоксину *per se* особливо виразна на моделі електроіндукованих судом [18], що вказує на значну роль впливу дигоксину на мембранний транспорт натрію. Дигоксин також потенціює протисудомну дію багатьох стандартних ПЕП у субефективних дозах на моделях гострих судом із різними механізмами, у тому числі таких, що не

відповідають спектру дії певних ПЕП, та за хронічного епілептогенезу (пентилентетразоловий кіндлінг) [18–21]. Доведено потужний інгібувальний вплив дигоксину на нейрозапалення та пошкодження нервової тканини за хронічного епілептогенезу, здатність нормалізувати баланс порушений баланс збуджувальних і гальмівних нейротрансмітерних амінокислот *per se* й особливо в комбінації з вальпроатом натрію, підвищувати за поєднання з вальпроатом натрію знижену за кіндлінгу активність Na^+, K^+ -АТФази, що вказує на здатність зміцнювати мембранний потенціал спокою. Всі ці властивості дигоксину певною мірою пояснюють його клінічну ефективність у хворих на епілепсію.

Висновки. Дигоксин має потужний протиепілептичний потенціал. Доцільне його подальше дослідження в експерименті для з'ясування тонких механізмів цієї дії та розширене клінічне випробування у пацієнтів різних вікових категорій, верифікації найбільш вдалих комбінацій з ПЕП.

Список літератури

1. Abramovici S., Bagić A. Epidemiology of epilepsy. Handbook of Clinical Neurology. *Neuroepidemiology*. 2016. 38. 159–171.
2. Kalilani L., Sun X., Pelgrims B., Noack-Rink M. et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018. 59 (12). 2179–2193.
3. Radu B.M., Epureanu F.B., Radu M., Fabene P.F., Bertini G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical and experimental epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017. 131. 15–27.
4. Dhir A. An update of cyclooxygenase (COX)-inhibitors in epilepsy disorders. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2019. 28. 191–205.
5. Zaccara G., Lattanzi S. Comorbidity between epilepsy and cardiac arrhythmias: Implication for treatment. *Epilepsy Behav*. 2019. 97. 304–312.
6. Borowicz-Reutt K.K. Effects of Antiarrhythmic Drugs on Antiepileptic Drug Action—A Critical Review of Experimental Findings. *Int. J. Mol. Sci*. 2022. 23(5). 2891.
7. Sawicka K.M, Wawryniuk A., Zwolak A., et al. Influence of Ivabradine on the Anticonvulsant Action of Four Classical Antiepileptic Drugs Against Maximal Electroshock-Induced Seizures in Mice. *Neurochem. Res*. 2017. 42(4). 1038–1043.
8. Togha M., Akhondzadeh S., Motamedi M., Ahmadi B., Razeghi S. Allopurinol as adjunctive therapy in intractable epilepsy: a double-blind and placebo-controlled trial. *Arch. Med. Res*. 2007. 38(3). 313–316.
9. Quintana-Pájaro L.J., Ramos-Villegas Y., Cortecero-Sabalza E. et al. The Effect of Statins in Epilepsy: A Systematic Review. *J. Neurosci Rural Pract*. 2018. 9(4). 478–486.
10. Scicchitano F., Constanti A., Citraro R., De Sarro G., Russo E. Statins and epilepsy: preclinical studies, clinical trials and statin-anticonvulsant drug interactions. *Curr. Drug Targets*. 2015. 16(7). 747–756.

11. Tawfik K.M., Moustafa Y.M., El-Azab M.F. Neuroprotective mechanisms of sildenafil and selenium in PTZ-kindling model: Implications in epilepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 2018. 833. 131-144.
12. Aygun H., Bilginoglu A. Effect of tadalafil and nitric oxide agonist sodium nitroprusside on penicillin-induced epileptiform activity. *Neurol. Res.* 2020. 42(1). 39–46.
13. Erdogan M. A. et al. Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylentetrazol-induced murine model of epilepsy *BMC Neurology.* 2018. Vol. 18, № 1. 8 P.
14. Маркова И.В., Михайлов И.Б., Гузева В.И. Дигоксин – активное противоэпилептическое средство. *Фармакол. и токсикол.* 1991. 5. 52–54.
15. Штрыголь С.Ю., Штрыголь Д.В. Дигоксин как противоэпилептическое средство у детей. *Український медичний альманах.* 2010. 13. 4. 16.
16. Цивунін В.В., Штрыголь С.Ю., Штрыголь Д.В., Каврайський Д.П. Порівняльне дослідження антиконвульсивного потенціалу серцевих глікозидів за умов пентилентетразолових судом у мишей. *Львівський медичний часопис (Acta Medica Leopoliensia).* 2021. 27(1–2). 63–69.
17. Цивунін В.В., Штрыголь С.Ю., Міщенко М.В., Штрыголь Д.В. Протисудомна дія дигоксину на базових моделях первинно генералізованих судом не залежить від шляху введення. *Вісник фармації.* 2022. №2.
18. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Mishchenko M., Ryzhenko I., Shtrygol' D., Oklei D. Low-dose Digoxin is associated with Anticonvulsant effect enhancement of classical Antiepileptic drugs in the Electro-induced seizures in mice. *Research J. Pharm. and Tech.* 2022, 15(9). 4242–4247.
19. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Shtrygol' D. Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylentetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Research.* 2020. Vol. 167. 106465.
20. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Shtrygol' D., Mishchenko M., Kapelka I., Taran A. Digoxin potentiates the anticonvulsant effect of carbamazepine and lamotrigine against experimental seizures in mice. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2021. Vol. 45 (3). 165–171.
21. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Havrylov I., Shtrygol' D. Low-dose digoxin enhances the anticonvulsive potential of carbamazepine and lamotrigine in chemo-induced seizures with different neurochemical mechanisms. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2021. 6 (34). 58–65.