

НОВІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ РЕФРАКТЕРНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ**Цивунін В. В.¹, Штриголь С. Ю.¹, Штриголь Д. В.²***¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**Кафедра фармакології**farmacol@nuph.edu.ua**²Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна**Кафедра клінічної неврології, психіатрії та наркології**med@karazin.ua*

Незважаючи на успіхи в лікуванні епілепсії, більш ніж у чверті дорослих пацієнтів та майже у третини дітей не вдається досягти повної ремісії. Неefективність терапії при застосуванні щонайменше двох схем лікування різними комбінаціями протиепілептичних засобів (ПЕЗ) у граничних добових дозах, які не викликають виразних побічних ефектів і суттєво не знижують якість життя, притаманна рефрактерній епілепсії (РЕ).

Уніфікованого лікування РЕ не існує. Альтернативою фармакотерапії є немедикаментозне лікування: хірургія, кетогенна дієта, хронічна стимуляція блукаючого нерва (VSN-терапія), транскраніальна магнітна стимуляція тощо. Хірургічне лікування РЕ хоча і є досить результативним, однак можливе лише за наявності у пацієнтів структурних епілептогенних уражень – супратенторіальних кавернозних мальформацій. Більше того, ефективність хірургічного втручання залежить від типу мальформацій та їх локалізації у головному мозку. Ефективність інших немедикаментозних методів лікування РЕ наразі не доведена.

Одним із шляхів подолання фармакорезистентної епілепсії поряд з розробкою та впровадженням нових високоефективних ПЕЗ є використання препаратів із інших фармакологічних груп, так званих «непротиепілептичних» ліків (non-antiepileptic / controversial drugs).

У доклінічних дослідженнях встановлено, що переважна більшість антиаритмічних засобів – блокатори натрієвих каналів (лідокаїн, пропафенон), блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін, амлодипін, цинаризин, дилтіазем, верапаміл), β-адреноблокатори (пропранолол, метопролол, піндолол) та блокатори калієвих каналів (аміодарон) – чинять виразну антиконвульсивну дію, що її було встановлено на декількох моделях судом у тварин.

Протисудомну активність ніфедипіну та лідокаїну додатково верифіковано клінічно у подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях, у тому числі із залученням пацієнтів із РЕ. Це є додатковим підтвердженням припущення щодо подібних молекулярних механізмів розвитку епілепсії та аритмії.

Протисудомні властивості притаманні також івабрадину – блокатору I_f-каналів синусового вузла, що використовують у лікуванні стенокардії.

Терапевтичний потенціал та безпечність серцевого глікозиду дигоксину як ПЕЗ визначені клінічно у дітей з тяжкою РЕ. Встановлено, що введення дигоксину у низькій дозі 0,02 мг/кг (половина вікової кардіотонічної дози) до схеми базової терапії допомагає знизити частоту виникнення генералізованих тоніко-клонічних нападів, міоклонічних пароксизмів та абсансів у 5 із 7 пацієнтів. Відсутність кардіальних побічних ефектів за тривалого застосування дигоксину у субкардіотонічній дозі підтверджено за незмінною частотою серцевих скорочень, а також характерних змін ЕКГ.

Крім того, експериментально встановлено, що дигоксин у субкардіотонічній дозі (0,8 мг/кг) здатний значно посилювати дію більшості класичних протиепілептичних препаратів, зокрема, вальпроату натрію, карбамазепіну, фенобарбіталу, клоназепаму, ламотриджину, леветирацетаму і топірамату, зокрема, забезпечуючи виразний захисний ефект їх субефективних (половина умовно ефективної) доз.

Виразну антиконвульсивну дію, верифіковану клінічно, чинить протиподагричний засіб – інгібітор ксантиноксидази алопуринол, що опосередковано вказує на окрему роль порушення обміну пуринів в епілептогенезі.

Плейотропні ефекти статинів (зокрема, аторвастатину, симвастатину та правастатину) вдало доповнюються протисудомними властивостями, що їх було встановлено в експерименті.

Доведено наявність антиконвульсивної дії у нестероїдних протизапальних засобів (як селективних – рофекоксибу, целекоксибу, еторикоксибу, німесулід, так і неселективних – індометацину, ацетилсаліцилової кислоти), що додатково свідчить про роль запалення глії у розвитку епілептичних нападів.

Крім того, в експерименті показано наявність протисудомних властивостей у інгібітора ЦОГ-3 парацетамолу.

Антиконвульсивна активність, що її було встановлено у рандомізованих клінічних дослідженнях, притаманна пінеальному гормону мелатоніну.

Експериментально доведено наявність протисудомної дії у селективних інгібіторів фосфодіестерази-5 – коректорів еректильної дисфункції силденафілу і тадалафілу.

Таким чином, експериментальні та клінічні дані відкривають нові шляхи лікування РЕ, зокрема, використання «непротиепілептичних» лікарських засобів із різних фармакологічних груп.