

СУБКАРДІОТОНІЧНІ ДОЗИ ДИГОКСИНУ ЗБІЛЬШУЮТЬ АНТИКОНВУЛЬСИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КЛАСИЧНИХ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА МОДЕЛІ СТРИХНІНОВИХ СУДОМ

Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Міщенко М.В., Капелька І.Г.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Не зважаючи на широкий асортимент протиепілептичних засобів (ПЕЗ), наявних на світовому фармацевтичному ринку, проблема лікування епілепсії досі залишається актуальною. Велика кількість поліфармакорезистентних пацієнтів (20% дорослих, 25-30% дітей), не чутливих до всіх відомих, у тому числі новітніх антиконвульсантів, спонукає до пошуку нових ліків з оригінальними механізмами впливу на епілептогенез.

До таких препаратів належать, зокрема, модулятори Na^+, K^+ -АТФази. Встановлено, що Na^+, K^+ -АТФаза є базовим ферментом, що забезпечує мембранний потенціал не лише кардіоміоцитів, але й нейронів. Крім того, верифіковано роль Na^+, K^+ -АТФази у патогенезі експериментальних гострих судом та хронічному епілептогенезі. Відомими модуляторами Na^+, K^+ -АТФази є серцеві глікозиди. У терапевтичних (кардіотонічних) дозах серцеві глікозиди інгібують цей фермент, а у низьких (субкардіотонічних) – навпаки, активують. Із впливом на активність Na^+, K^+ -АТФази пов'язують протисудомний ефект серцевого глікозиду дигоксину. Завдяки ліпофільним властивостям дигоксин здатен долати гематоенцефалічний бар'єр та впливати на мембранний потенціал нейронів. У наших попередніх дослідженнях показано, що протиепілептичний потенціал монотерапії цим серцевим глікозидом є недостатньо високим, однак встановлено, що у низькій дозі дигоксин значно посилює антиконвульсивну дію класичних ПЕЗ на базових моделях пентилентеразолових та електроіндукованих судом. Проте залишаються невідомими оптимальні сполучення класичних антиконвульсантів та дигоксину при судамах із різними нейрохімічними механізмами, у тому числі за умов блокади гліцинергічного гальмування.

Метою роботи було з'ясування особливостей впливу дигоксину у субкардіотонічній дозі на виразність антиконвульсивного ефекту семи класичних протиепілептичних засобів (ПЕЗ) – вальпроату натрію, карбамазепіну, ламотриджину, леветирацетаму, топірамату, фенобарбіталу та клоназепаму – на моделі стрихнінових судом у мишей.

Робота є фрагментом фундаментального наукового дослідження Міністерства охорони здоров'я України, що виконується за рахунок коштів Державного бюджету України № 0120U102460 «Обґрунтування вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів з іншими препаратами» (Наказ МОЗ України № 509 від 24.02.2020 р.) на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету.

В експерименті використано білих рандомбредних мишей самців масою 18-22 г. Протисудомні властивості комбінацій класичних ПЕЗ з дигоксином вивчали за умов блокади гліцинергічного гальмування на моделі судом, спричинених стрихніном. Тварин випадковим чином розподілили на групи: 1 група – контроль (неліковані судом), 2 група – тварини з модельними судомами, що отримували дигоксин, решта груп – тварини із судомами, яким вводили класичні ПЕЗ, а також їх комбінації з дигоксином. ПЕЗ вводили однократно внутрішньошлунково (в/ш) в умовно ефективній (ED_{50}) та субефективній ($1/2 ED_{50}$) дозах за 30 хв до моделювання судом: вальпроат натрію та топірамаат – у дозах відповідно 300 та 150 мг/кг; леветирацетам та карбамазепін – 100 та 50 мг/кг; фенобарбітал – 20 та 10 мг/кг; клоназепам – 0,1 та 0,05 мг/кг; ламотриджин – 25 та 12,5 мг/кг. Дигоксин вводили однократно підшкірно (п/ш) у дозі 0,8 мг/кг ($1/10 LD_{50}$) за 10-15 хв до індукції судом. Тварини групи контролю отримували в/ш воду очищену у відповідному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси). Стрихніну нітрат (Sigma, США) у вигляді водного розчину в дозі 1,2 мг/кг вводили тваринам п/ш.

Встановлено, що дигоксин у субкардіотонічній дозі не лише виявляє виразні антиконвульсивні властивості на моделі стрихнінових судом, але й потенціює антиконвульсивний ефект класичних ПЕЗ у субефективних дозах. Протисудомний ефект комбінацій карбамазепіну, фенобарбіталу та клоназепаму в $1/2 ED_{50}$ не поступався антиконвульсивній дії відповідного ПЕЗ в ED_{50} . За сумісного застосування дигоксину з вальпроатом натрію, леветирацетамом, топірамаатом та ламотриджином антиконвульсивний ефект комбінацій «ПЕЗ у $1/2 ED_{50}$ + дигоксин» навіть перевищував за виразністю дію відповідного ПЕЗ у ED_{50} . Отримані результати дають підставу припустити наявність у дигоксину гліцинергічних властивостей та обґрунтовують подальше вивчення антиконвульсивного потенціалу серцевого глікозиду за умов експериментальних судом з іншими нейрохімічними механізмами (зокрема, індукованих пікротоксином, тіосемікарбазидом, камфорою, кофеїном тощо).

Отже, на моделі стрихнінових судом у мишей доведено, що дигоксин у субкардіотонічній дозі виразно потенціює дію класичних ПЕЗ, особливо вальпроату натрію, леветирацетаму, топірамату та ламотриджину, забезпечуючи виразний захисний ефект їх субефективних доз. Дигоксин дозволяє знизити дози класичних ПЕЗ і відповідно ризику побічної дії не лише без зменшення, а й зі збільшенням ефективності лікування.