

ДИГОКСИН У СУБКАРДІОТОНІЧНИХ ДОЗАХ ПОТЕНЦІЮЄ АНТИКОНВУЛЬСИВНИЙ ЕФЕКТ КЛАСИЧНИХ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА БАЗОВИХ МОДЕЛЯХ ПЕРВИННО-ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ СУДОМ

Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Міщенко М.В., Капелька І.Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Поширеність епілепсії у світовій популяції, а також великий відсоток поліфармакорезистентних форм (особливо у дитячому віці – до 30%) обумовлюють актуальність розробки нових підходів до лікування, зокрема, використання у базових схемах терапії поряд із класичними антиконвульсантами препаратів, що мають не притаманні відомим протиепілептичним засобам (ПЕЗ) механізми дії та здатні подолати фармакорезистентність. Перспективною мішенню для впливу на епілептичну готовність головного мозку є фермент Na^+, K^+ -АТФаза, що забезпечує мембранний потенціал нейронів. Утім, інформація щодо впливу відомих протиепілептичних препаратів (у тому числі найновітніших) на активність Na^+, K^+ -АТФази є вкрай обмеженою. Із впливом на активність Na^+, K^+ -АТФази пов'язують протисудомний ефект серцевого глікозиду дигоксину. Встановлено, що дигоксин здатен впливати на мембранний потенціал не лише кардіоміоцитів, але й нейронів завдяки ліпофільним властивостям та здатності долати гематоенцефалічний бар'єр. Крім того, серцевому глікозидові притаманна дозозалежність дії – у кардіотонічних терапевтичних і токсичних дозах він блокує Na^+, K^+ -АТФазу, тимчасом як у низьких (субкардіотонічних) дозах дигоксин підвищує активність ферменту. Хоча протиепілептичний потенціал монотерапії дигоксином недостатньо високий, верифіковано посилення ефективності лікування епілепсії за додавання до схем терапії класичними антиконвульсантами низьких доз серцевого глікозиду. Однак залишаються невідомими оптимальні сполучення класичних антиконвульсантів та дигоксину за окремих форм епілепсії, дозовий режим, механізми взаємодії, а також нові мішені фармакотерапевтичного впливу на судомний синдром.

Метою роботи було з'ясування особливостей впливу низьких доз дигоксину на виразність антиконвульсивного ефекту семи класичних ПЕЗ – вальпроату натрію, леветирацетаму, топірамату, фенобарбіталу, клоназепаму, карбамазепіну та ламотриджину – на базових скринінгових моделях первинно-генералізованих судом у мишей.

Робота виконана в рамках 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.). Експерименти проведено на білих рандомбредних мишах самцях масою 18-22 г на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету. Антиконвульсивні властивості комбінацій класичних ПЕЗ з дигоксином вивчали на базових моделях судом із різним патогенезом, спричинених пентилентетразолом та максимальним електрошоком (МЕШ). Обрані моделі якісно відрізняються за патогенезом та проявами судомних нападів. Тварин випадковим чином розподіляли на групи: 1 група – контроль (неліковані судоми), 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 топірамат – у дозах відповідно 300 та 150 мг/кг; леветирацетам – 100 та 50 мг/кг; фенобарбітал – 20 та 10 мг/кг; клоназепам – 0,1 та 0,05 мг/кг; карбамазепін – 125 та 62,5 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). Пентилентетразол у вигляді водного розчину в дозі 80 мг/кг вводили тваринам підшкірно. МЕШ відтворювали шляхом пропускання електричного струму зі сталими характеристиками (сила – 50 мА, частота – 50 Гц) через мідні корнеальні електроди протягом 0,2 с.

Встановлено, що дигоксин у субкардіотонічній дозі виразно потенціює антиконвульсивний ефект усіх без винятку класичних ПЕЗ як за умов пентилентетразолових судом – базовій судомній моделі з добре відомим ГАМК-негативним механізмом, так і за умов електроіндукованих судом, що базуються на індукції мембранних струмів натрію. Встановлено також, що сумісне застосування дигоксину з карбамазепіном та ламотриджином у субефективних дозах забезпечує виразну протисудомну дію на моделі пентилентетразолових судом навіть за відсутності ефекту вищезгаданих класичних антиконвульсантів як у субефективних, так і в умовно ефективних дозах. Доведено, що дигоксин посилює дію вальпроату натрію, топірамату, фенобарбіталу, карбамазепіну та ламотриджину, забезпечуючи виразний захисний ефект їх субефективних доз на моделі судом, індукованих МЕШ.

Модуляція дигоксином ефектів ПЕЗ з невідповідними щодо використаної судомної моделі механізмами дії (зокрема, карбамазепіну та

ламотриджину на моделі пентилентетразолових судом, а також леветирацетаму та клоназепаму на моделі МЕС) значно збільшує терапевтичний потенціал класичних антиконвульсантів навіть у ситуації неповного контролю судом, що є підґрунтям для використання низьких доз серцевого глікозиду при поліфармакорезистентній епілепсії.

Отже, на базових моделях первинно-генералізованих судом у мишей встановлено, що дигоксин у низькій дозі значно посилює дію класичних ПЕЗ, забезпечуючи виразний захисний ефект їх субефективних доз. Це дає підставу припустити, що дигоксин може бути цінним компонентом комплексної фармакотерапії епілепсії, оскільки дозволяє знизити дози класичних антиконвульсантів із відповідним зниженням ризику побічної дії без зменшення ефективності лікування.