



Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України
Одеський національний медичний університет
ТДВ «ІНТЕРХІМ»

Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку

**ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ
Всеукраїнської науково-практичної
конференції з міжнародною участю**

9-12 квітня 2024, Одеса

Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України
Одеський національний медичний університет
ТДВ «ІНТЕРХІМ»

**Сучасна фармація:
реалії сьогодення та перспективи розвитку**

ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ

Всеукраїнської науково-практичної конференції
з міжнародною участю

9–12 квітня 2024, Одеса

ОДЕСА
ОНУ
2024

ДИГОКСИН ЯК ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИЙ ЗАСІБ: РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ *IN VIVO*, *IN SILICO* ТА В КЛІНІЦІ

Цивунін В. В.¹, Штриголь С. Ю.², Литкін Д. В.², Северіна Г. І.²,

Таран А. В.², Штриголь Д. В.³

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

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

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

За даними ВООЗ, на епілепсію хворіє близько 1% населення планети. У 30% випадків хвороби неможливо досягти контролю судом за допомогою стандартних методів лікування, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів та збільшує прямі та непрямі економічні витрати, пов'язані з епілепсією. Усе це зумовлює актуальність пошуку нових підходів до впливу на епілептогенез, у тому числі використання ліків із непритаманними сучасним протиепілептичним препаратам (ПЕП) механізмами дії, що впливають на нетипові молекулярні мішені. У цьому аспекті на особливу увагу заслуговує серцевий глікозид дигоксин. Завдяки ліофільності він долає гемато-енцефалічний бар'єр та впливає на нейрональну Na^+, K^+ -АТФазу – ензим, що забезпечує базисний механізм виникнення та проведення збудження. Такий механізм не типовий для відомих ПЕП, що обґрунтовує використання дигоксину за рефрактерної епілепсії.

In vivo досліджено протисудомну дію дигоксину в субкардіотонічній дозі ($1/2$ кардіотонічної = $1/10 \text{ LD}_{50}$ = 0,8 мг/кг) *per se* та в комбінації з класичними ПЕП на моделях гострих судом, спричинених пентилентетразолом (PTZ), пікротоксином, бікукуліном, тіосемікарбазидом, стрихніном, камфорою, а також максимальним електрошоком у мишей. Встановлено, що дигоксину притаманна не лише власна антиконвульсивна дія: він значно посилює ефективність вальпроату натрію, карбамазепіну, ламотриджину, леветирацетаму, топірамату, фенобарбіталу та клоназепаму, забезпечуючи захисний потенціал їх субефективних ($1/2 \text{ ED}_{50}$) доз незалежно від патогенезу судомної моделі. За PTZ-індукованих судом дигоксин як антиконвульсант перевершує ланатозид С, строфантин G, корглікон, а його протисудомна дія не залежить від шляху введення (у шлунок, підшкірно).

На моделі пентилентетразолового кіндлінгу в мишей, що добре імітує хронічний епілептогенез, не лише підтверджено виразний протиепілептичний та потенціювальний ефекти дигоксину, але й встановлено їх механізми. Ці ефекти дигоксину пов'язані з його впливом на нейрозапалення через зміни вмісту циклооксигенази (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), 5-ліпоксигенази, простагландинів E_2 , I_2 , $\text{F}_{2\alpha}$ та тромбосану B_2 , цитокінів – $\text{TNF-}\alpha$, IL-4 та IL-6 ; з антиоксидантною, нейрот-

рофічною та антиапоптотичною активністю (нормалізація вмісту ізопростану-8, нейрон-специфічної енолази, фактора росту нервів, нейротрофічного фактора мозку, NO-синтази, розчинного FAS-ліганду, білка теплового шоку в головному мозку). Доведеними мішенями впливу дигоксину в ЦНС є також Na^+ , K^+ -АТФаза та ендогенний дигіталісоподібний фактор. Крім того, дигоксин впливає на вміст гальмівних (ГАМК, гліцин) та збуджувальних (глутамат, аспартат) церебральних амінокислот, що, очевидно, є наслідком залучення вищезазначених механізмів. Також встановлено виразні антигіпоксичні властивості дигоксину на моделі нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією. Це вдало доповнює фармакологічний профіль досліджуваного серцевого глікозиду, позаяк тяжкі судомні напади викликають гіпоксію, до якої головний мозок особливо чутливий.

In silico (молекулярний докінг) встановлено високу афінність дигоксину до бензодіазепінового та нейростероїдного сайтів ГАМК_A-рецептора, а також здатність до алостеричної модуляції калієвих каналів KCNQ2, що добре відповідає результатам досліджень *in vivo*.

Ефективність дигоксину як ПЕП верифіковано також клінічно. У дітей з тяжкою поліфармакорезистентною епілепсією доповнення фармакотерапії дигоксином *off-label* ($\frac{1}{2}$ вікової кардіотонічної дози) викликало позитивний ефект (зменшення частоти генералізованих тоніко-клонічних нападів, абсансів та міо-клонічних пароксизмів) у 40-70% пацієнтів вже з перших днів лікування. Відсутність побічних ефектів (брадикардії, аритмії, патологічних змін ЕКГ) за тривалого застосування дигоксину можна пояснити «стрибкоподібним» розвитком кардіальних ефектів зі збільшенням дози та, як наслідок, відсутністю впливу на міокард низьких доз дигоксину. Не спостерігалось також диспепсії, зорових порушень, тощо.

Таким чином, виразний протиепілептичний потенціал дигоксину обґрунтовує доцільність його подальшого клінічного вивчення як перспективного ад'ювантного антиконвульсивного засобу з широким спектром доведених унікальних механізмів дії, що важливо для лікування поліфармакорезистентної епілепсії.

Література

1. Perucca, E., Perucca, P., White, H. S., & Wirrell, E. C. (2023). Drug resistance in epilepsy. *The Lancet Neurology*.
2. Штрыголь С. Ю. & Штрыголь Д. В. (2010) Дигоксин как противоэpileптическое средство у детей. *Український медичний альманах*, 13 (4), 16.
3. Tsyvunin, V., Shtrygol', S., & Shtrygol', D. (2020). Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy research*, 167, 106465.