

**Перехідна НДР, що виконується на базі НФаУ за кошти Державного
бюджету України**

Тема : «Обґрунтування вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів з іншими препаратами»

Керівник роботи: Штриголь Сергій Юрійович, головний науковий співробітник, доктор медичних наук, професор

Номер державної реєстрації: 0120U102460

Назва пріоритетного тематичного напрямку організації-виконавця: «Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави», «Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань» (Закон України «Про пріоритетні напрямки розвитку науки і техніки», ст.3, п.5);

«Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики», «Розроблення нових методів діагностики, лікування та профілактики найбільш поширених захворювань людини» (Постанова Кабінету міністрів України від 28.12.2016 р. № 1056 «Деякі питання визначення середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності загальнодержавного рівня на 2017-2021 роки»);

«Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань», «Цільові дослідження з питань гармонізації системи «людина–світ» та створення новітніх технологій покращення якості життя» (Постанова Кабінету Міністрів України від 07.09.2011 р. № 942 «Про затвердження переліку пріоритетних тематичних напрямів наукових досліджень і науково-технічних розробок на період до 2020 року»).

Строк виконання: початок 2020 р., закінчення 2022 р.

Анотація. Епілепсія являє собою тяжке хронічне захворювання. Серед захворювань головного мозку вона посідає 2 місце. За даними ВООЗ, на епілепсію страждає понад 50 мільйонів людей, що становить близько 1% населення Землі. Від 7 до 11% населення планети хоча б раз у житті переносять епілептичний напад. В Україні кількість зареєстрованих хворих становить близько 0,25% від загальної кількості населення, при цьому особи працездатного віку складають понад 60% хворих. Епілепсія потребує тривалого лікування, в якому нерідко використовують поліпрагмазію, застосовуючи одночасно кілька препаратів. Практично всі відомі

протиепілептичні препарати характеризуються великою кількістю тяжких побічних ефектів. Досить швидко збільшується частота випадків нечутливості хворих до всіх відомих протиепілептичних препаратів (особливо у дитячому віці) – у 1,5–2 рази за останні 25 років, і наразі сягає близько 30%.

Проект присвячено вдосконаленню лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінації відомих протиепілептичних препаратів з препаратами інших груп, які мають інші механізми дії та здатні подолати фармакорезистентність. Одним з таких препаратів є серцевий глікозид дигоксин у субкардіотонічних дозах, який, за попередніми експериментальними та клінічними даними, здатен посилювати дію низки відомих протиепілептичних препаратів.

Перспективним також є вивчення можливостей підвищення ефективності класичних антиконвульсантів, зокрема одного з найуживаніших препаратів вальпроату натрію, за поєданого застосування з інгібіторами каскаду арахідонової кислоти целекоксибом, монтелукастом та дарбуфелоном, для яких існують поодинокі доклінічні дані щодо наявності у цих препаратів протисудомної дії.

Проте залишаються невідомими оптимальні сполучення дигоксину, целекоксибу, монтелукасту та дарбуфелону з окремими протиепілептичними препаратами при різних видах нападів, можливості корекції дози останніх для зменшення побічних ефектів, механізми взаємодії дигоксину з класичними антиконвульсантами. Потребують розкриття також нові механізми дії протисудомних препаратів, у тому числі нейрохімічні та нейроімунологічні. З'ясування цих питань у доклінічних дослідженнях є передумовою впровадження нових медичних технологій лікування епілепсії, підвищення його ефективності та безпечності, зменшення економічних витрат на лікування та реабілітацію хворих.

Мета, основні завдання та їх актуальність.

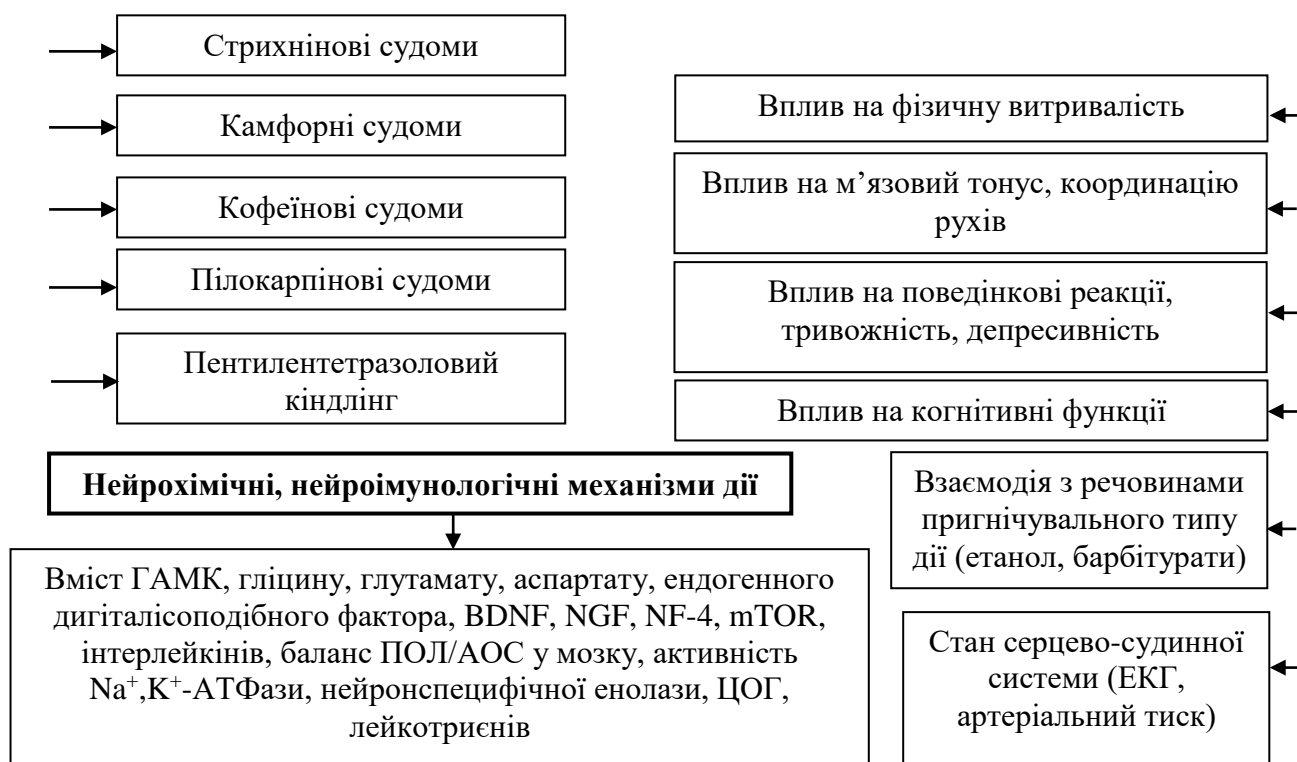
Наукова гіпотеза. Використання непротиепілептичних засобів, які мають центральні нейротропні властивості та механізми дії, непритаманні відомим антиконвульсатам, здатні значно підвищити ефективність фармакотерапії судомного синдрому, що є підґрунтям для покращання лікування епілепсії, в тому числі поліфармакорезистентних форм захворювання.

Мета і завдання. **Мета роботи** – експериментально обґрунтувати можливість вдосконалення лікування поліфармакорезистентної епілепсії шляхом комбінованого використання класичних антиконвульсантів з іншими препаратами.

Завдання:

1. Провести порівняльне дослідження протисудомної дії відомих антиконвульсивних препаратів (вальпроат натрію, фенobarбітал, клоназепам, топірамат, ламотриджин, леветирацетам, карбамазепін) в ефективних і субефективних протисудомних дозах у комбінації із серцевим глікозидом дигоксином у субкардіотонічній дозі / целекоксибом / монтелукастом на базових моделях пентилентетразолових судом та максимального електрошоку, виявити найефективніші комбінації.
2. Дослідити антиконвульсивну ефективність найефективніших комбінацій на моделях судом із різними патогенетичними механізмами, у т.ч. фармакорезистентних.
3. Виявити зміни гострої токсичності, проявів побічної дії класичних антиконвульсантів за комбінації з дигоксином, безпечність для серцево-судинної системи.
4. Визначити найефективніші комбінації класичних антиконвульсантів із сухим екстрактом рутки Шлейхера в експерименті на моделях судом із різним патогенезом, дослідити можливість зменшення їх побічної дії за такої комбінації.
5. З'ясувати нейрохімічні та нейроімунологічні механізми антиконвульсивної дії найефективніших комбінацій протисудомних препаратів з досліджуваними засобами.

Дизайн дослідження.



Об'єкт дослідження. Удосконалення лікування судомних нападів при епілепсії.
Методи дослідження. Фармакологічні, патофізіологічні, токсикологічні, біохімічні, імуноферментні, статистичні. Будуть визначені інтенсивність судомного синдрому (латентний період судом, кількість і тяжкість нападів, тривалість судомного періоду, час життя, виживаність/летальність), ефективні комбінації класичних антиконвульсантів і запропонованих засобів, дози, зміни гострої токсичності класичних конвульсантів на тлі комбінацій із непротиепілептичними засобами, стан м'язового тонусу та координації рухів, фізична витривалість, рухова та рефлекторна активність, емоційні та вегетативні реакції, тривожність, депресивність, когнітивні функції (пам'ять, екстраполяційне вивільнення), активність Na^+ , K^+ -АТФази, нейронспецифічної енолази, ЦОГ, вміст ендogenousного дигіталісоподібного фактору, фактору росту нервів, mTOR, про- та протизапальних інтерлейкінів у головному мозку, баланс ПОЛ/АОС у ЦНС, параметри ЕКГ, артеріальний тиск.

Кінцеві точки дослідження (індикатори ефективності). Зменшення інтенсивності нападів, особливо за рахунок тонічного компоненту, і летальності при експериментальних судамах, зменшення побічних ефектів і підвищення безпечності експериментальної фармакотерапії.

Одержані наукові та науково-прикладні результати. Визначено характер взаємодії відомих антиконвульсантів вальпроату натрію, карбамазепіну, ламотриджину, леветирацетаму, топірамату, клоназепаму та фенобарбіталу із

серцевим глікозидом дигоксином на базових моделях судомного синдрому (пентилентетразолові судоми, максимальний електрошок), визначено комбінації-лідери.

Новизна отриманих результатів роботи. Досліджено вплив серцевого глікозиду дигоксину у низькій дозі на антиконвульсивний ефект вальпроату натрію, топірамату, леветирацетаму, карбамазепіну, ламотриджину, фенобарбіталу та клоназепаму за умов пентилентетразолових судом та пароксизмів, індукованих макисмальним електрошоком. Встановлено, що дигоксин посилює дію класичних антиконвульсантів, забезпечуючи виразний захисний ефект їх субефективних доз на базовій моделі пентилентетразолових судом. Визначено, що дигоксин може стати цінним компонентом комплексної терапії епілепсії, оскільки дозволяє знизити дози класичних антиконвульсантів вальпроату натрію, топірамату, леветирацетаму, карбамазепіну, ламотриджину, фенобарбіталу та клоназепаму з відповідним зменшенням ризику побічної дії без шкоди для ефективності лікування. За результатами роботи виконавцями підготовано та прийнято до друку 2 статті у виданнях, що індексуються у Scopus та мають високий рівень цитування – Q2- Q3 відповідно до SCImago Journal and Country Rank, готується до подачі 1 стаття. За результатами роботи підготовано заявку на патент на корисну модель «Спосіб підвищення ефективності протиепілептичних засобів» (заявка № u 2020 06964 від 30.10.2020. Винахідники: Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Штриголь Д.В., Міщенко М.В., Капелька І.Г., Таран А.В.) та винахід «Спосіб підвищення ефективності протиепілептичних засобів» (заявка № а 2020 06963 від 30.10.2020. Винахідники: Цивунін В.В., Штриголь С.Ю., Штриголь Д.В., Міщенко М.В., Капелька І.Г., Таран А.В.). Виконавцями роботи отримано 2 патенти на корисну модель: «Застосування дарбуфелону метансульфонату як засобу фригопротекторної та протисудомної дії» (заявка № а 2020 02897 від 14.05.2020. Винахідники: Капелька І.Г., Міщенко М.В., Штриголь С.Ю., Голота С.М., Лесик Р.Б. Бюл. № 22 від 25.11.2020. 7 с.); «Застосування монтелукасту як засобу фригопротекторної та протисудомної дії» (заявка № а 2020 02902 від 14.05.2020. Винахідники: Капелька І.Г., Міщенко М.В., Штриголь С.Ю. Бюл. № 22 від 25.11.2020. 7 с.)

Перелік публікацій за тематикою завершеної науково-дослідної роботи у виданнях що індексуються у Scopus або Web of Science відповідно до SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports*:

1. 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. (Scopus ,Q3)

<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106465>

2. Vadim Tsyvunin, Sergiy Shtrygol', Diana Shtrygol', Mariia Mishchenko, Ihor Kapelka, Andriy Taran. Digoxin potentiates the anticonvulsant effect of carbamazepine and lamotrigine against experimental seizures in mice / *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – прийнято до друку (Scopus). <http://www.tjps.pharm.chula.ac.th/ojs/index.php/tjps/article/view/346>

Перелік основних доповідей на з'їздах, конгресах, симпозіумах та науково-практичних конференціях

1) Vadim Tsyvunin, Sergiy Shtrygol', Diana Shtrygol', Mariia Mishchenko, Ihor Kapelka. Digoxin potentiates the anticonvulsant effect of antiepileptic drugs against experimental seizures in mice / The international conference “CONTEMPORARY PHARMACY: ISSUES, CHALLENGES AND EXPECTATION” 23rd of October 2020. – Lithuanian University of Health Sciences. – Kaunas, 2020. – P. 58.

Практична цінність для економіки та суспільства (до 100 рядків)

Очікувані результати полягають у ґрунтовному експериментальному обґрунтуванні нових шляхів підвищення лікування епілепсії, у т.ч. її резистентних форм, обґрунтуванні доцільності створення нових комбінованих протиепілептичних препаратів. Буде створено інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, написано низку пріоритетних статей у фахових наукових виданнях України та провідних фахових виданнях закордонних країн. Переваги очікуваної наукової продукції полягають у фундаментальному обґрунтуванні можливості зменшення кількості використовуваних протиепілептичних препаратів у фармакорезистентних хворих та їх доз, що дозволить знизити вартість лікування епілепсії та пов'язаний з цим соціальний економічний тягар. Точних даних щодо витрат на лікування епілепсії в Україні немає. Проте відомо, що в Європі річна вартість захворювання з урахуванням всіх витрат ще в 2010 р. становила 13,8 млрд. євро [Olesen J., et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur. J. Neurol.* 2012. Jan;19(1):4-5. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x>]. Розрахунки лише прямих витрат в Україні за умови лікування орієнтовної кількості хворих найдешевшим препаратом вальпроату натрію свідчать, що ці витрати складають близько 1122,4 млн. грн., що еквівалентно 47,25 млн. дол. Зменшення кількості класичних протиепілептичних препаратів та їх доз за ад'ювантної терапії, наприклад, дигоксином сприятиме значному зниженню витрат на лікування. На сьогодні вартість дигоксину становить лише від 7,30 грн. (таблетки 0,1 мг №50) до 7,60 грн. (таблетки 0,25 мг №40) – 9,40 грн. (таблетки 0,25 мг №50)

(<https://apteka911.com.ua/shop/search?i=148451&t=2>), і вартість одиниці дозування цього препарату коливається в межах 0,15-0,19 грн., тимчасом як вартість одиниці дозування класичних протиепілептичних препаратів складає від 1,4 грн. (дифенін) до 15 грн. (топамакс). Крім того, пропоновані засоби дозволяють скоротити побічні реакції, спричинені протиепілептичними препаратами, внаслідок зниження їх використовуваної кількості та доз, а також збільшити якість життя хворих. Подальше використання результатів у суспільній практиці полягає у використанні звіту про дослідження як основи для клінічних випробувань комбінацій відомих антиконвульсантів із дигоксином, прийняття відповідного рішення Державним експертним центром МОЗ України щодо розширення показань для медичного застосування дигоксину (дотепер його призначали окремим хворим на епілепсію у форматі *off label*) і подальшого використання нових схем лікування цього захворювання. Потенційні споживачі наукової продукції – фармакологи, лікарі неврологи, психіатри, епілептологи, хворі на епілепсію, фармацевтичні компанії.