

ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ В УМОВАХ МОДУЛЮВАННЯ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ СИСТЕМИ ЦИТОХРОМУ P450

Бойко Ю.О. к.б.н., доцент yuriyalexb@gmail.com

Одеський державний аграрний університет

Анотація. Фармакорезистивна епілепсія є важкою, у терапевтичному плані, формою епілепсії, механізми розвитку якої активно досліджуються. Ціллю роботи було дослідити особливості формування фармакорезистентної епілепсії та ефективності різних протисудомних засобів щодо її корекції. Було показано, що на розвиток фармакорезистентної епілепсії впливає активність системи цитохрому P450 (CYP). Активація вказаної системи призводила до зниження протисудомної ефективності препаратів, які піддаються метаболізму її ферментами.

Вступ. Епілепсія відноситься до найбільш поширених неврологічних захворювань, від якого страждають як люди, так і тварини різних видів. Для лікування епілепсії застосовують протисудомну фармакотерапію. Протиепілептичні засоби мають різні механізми фармакологічної дії: є інгібіторами глутаматної системи мозку, можуть бути позитивними лігандами ГАМК-рецепторів, призводити до активації K^+ -каналів, або навпаки блокувати Na^+ -канали нейрональних клітин. Не зважаючи на наявність широкого й досить ефективного, у клінічному плані, арсеналу протиепілептичних засобів сучасна медицина все частіше зіткається з випадками так званої фармакорезистентної епілепсії, коли стандартні протоколи лікування виявляють низькі терапевтичні результати або навіть їх повну відсутність.

Явище фармакорезистентної епілепсії включає в себе багато механізмів, роль частини з них доказана і не викликає сумніву, і інші продовжують залишатися предметом активних наукових дискусій та потребують додаткових досліджень [1]. Велике значення для розвитку фармакорезистентної епілепсії відіграє P-глікопротеїн, який належить до родини ABC-транспортерів. Даний білок забезпечує екзцитоз різних ксенбіотиків, у тому числі лікарських препаратів. Наявність цього білку у складі мембран ендотеліоцитів капілярів головного мозку було зафіксовано у пацієнтів з фармакорезистивною епілепсією. Було показано, що для деяких протиепілептичних засобів (фенітоїн, фенобарбітал, ламотриджин та оксарбазепін) P-глікопротеїн є транспортером обумовлює їх екзцитоз та, відповідно, забезпечує зменшення фармакологічної чутливості [2]. Крім P-глікопротеїну у якості можливих екзцитозних транспортерів

протиепілептичних засобів розглядають MRP1 та BCRP. Ще одним механізмом, що пояснює розвиток фармакорезистентної епілепсії є модель органу-мішені. В основі цієї моделі покладений феномен зменшення чутливості нейронів (клітин-мішеней) внаслідок функціональних перебудовань, що відбуваються на тлі довготривалої дії з боку протиепілептичного засобу, наприклад зменшення кількості чутливих ГАМК-рецепторів.

В наведеній роботі був розглянутий третій механізм розвитку фармакорезистентної епілепсії пов'язаний з підсиленням метаболізму застосованого протисудомного засобу при його хронічному застосуванні.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на безпородних білих мишах-самцях масою 17-20 г, які містилися у стандартних умовах віварію. Кіндлінг викликали за допомогою прямокутної імпульсного електростимулятора "Astro-Med / Grass Technologies S48" (Artisan Technology Group, USA). Електростимуляцію проводили транскорнеально, перед нанесенням електродів рогівку зрошували 2% водним розчином лідокаїну (Дарниця, Україна). Параметри електростимуляції: частота струму – 60 Гц, сила струму – 3 мА, тривалість – 3 сек. Процедуру проводили двічі на день, щодня, перерву між сеансами електростимуляції щонайменше 4 години. Тварини з корнеальним кіндлінгом, що розвинувся, були розділені на 3 групи по 20 мишей. Перша група тварин отримувала водно-твинову емульсію (10 % твін-80), що містила карбамазепін (індуктор CYP450) у дозі 5 мг/кг, загальний обсяг емульсії, що вводиться 0,1 мл, введення проводили за 15 хвилин до початку електростимуляції. Друга група тварин отримувала водно-твинову емульсію (10% твін-80), що містила сультім (інгібітор CYP450) у дозі 50 мг/кг, загальний обсяг емульсії, що вводиться 0,1 мл, введення проводили за 15 хвилин до початку електростимуляції. Третя група служила як контроль і отримувала твинову емульсію (10 % твін-80) без добавок, обсяг емульсії, що вводиться 0,1 мл, введення проводили за 15 хвилин до початку електростимуляції. Введення препаратів та плацебо здійснювали інтрагастрально один раз на добу, щодня протягом 17 днів. Дослідження протисудомної дії препаратів розпочинали через 5 днів після останньої електростимуляції. Використовували такі препарати: карбамазепін – дози 7 мг/кг, 12 мг/кг, за 15 хв. до електростимуляції; сультім – дози 100 мг/кг, 200 мг/кг, 300 мг/кг, введення за 1 годину до електростимуляції; леветирацетам – дози 30 мг/кг, 60 мг/кг, 120 мг/кг, введення за 1 годину до електростимуляції; ламотриджин – дози 30 мг/кг, 50 мг/кг, за 30 хв. до електростимуляції; вальпроат – дози 75 мг/кг, 150 мг/кг, 300 мг/кг, за 15 хв. до електростимуляції; ретигабін – дози 5 мг/кг, 10 мг/кг, 20 мг/кг, введення за 30 хв. до електростимуляції. Усі препарати вводили інтрагастрально у твиновій емульсії (водонерозчинні), або у фізіологічному розчині (водорозчинні). Дослідження протисудомної дії проводили в кіндлінг-тесті.

Результати та обговорення. У групі, яка отримувала карбамазепін під час формування кіндлінгу, не спостерігалось протисудомної відповіді при введенні карбамазепіну в ефективних дозах.

Сультіам не чинив протисудомної дії у дозі 100 мг/кг на тварин, які попередньо отримували його у субефективних дозах. У той же час, дана доза була достатньою, щоб викликати протисудомний ефект у контрольній групі тварин ($2,12 \pm 0,36$ бала, $t = 7,99$; $P < 0,001$) та групі тварин карбамазепіну ($3,22 \pm 0,55$ бала, $t = 3,23$; $P < 0,05$). Збільшення дози, що вводиться, сультіаму до 200 і 300 мг/кг виявлялося достатньо щоб препарат викликав протисудомний ефект ($1,77 \pm 0,45$; $1,5 \pm 0,24$ бала; $t = 7,2$; $14,6$; $P < 0,001$) у тварин, які приймали його раніше у субефективних дозах. Т.к. метаболізм сультіаму здійснюється у печінці невідомими ізоформами ферментів, можна припустити, що його попереднє введення викликає індукцію відповідних метаболічних систем. Це призводить до зниження клінічної ефективності сультіам на тлі його хронічного введення в експерименті.

Введення ламотриджину незначно знижувало інтенсивність судом ($4,22 \pm 0,3$; $4,1 \pm 0,39$ бала), при цьому достовірний протисудомний ефект у групі карбамазепіну був відсутній. Незважаючи на те, що ламотриджин метаболізується глюкоронозилтраферазовим сімейством ферментів (UGT1A4, UGT1A1, UGT2B7), карбамазепін здатний знижувати його плазмову концентрацію. У контрольній групі тварин під впливом ламотриджину інтенсивність судомного синдрому достовірно знижувалася ($3,5 \pm 0,25$; $3,25 \pm 0,27$ бала; $t = 3,0$, $3,37$; $P < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем судом.

Введення вальпроату викликало 20-60% зниження інтенсивності судом у порівнянні з вихідним рівнем, що було достовірним протисудомним ефектом для всіх експериментальних груп. Вальпроева кислота піддається множинним печінковим метаболічним змінам, що включають О-глюкоронізування, β -окислення, ω -окислювальне гідроксилювання, формування кетонів, які залучають як сімейство ферментів цитохрому P450, так і сімейство глюкоронозилтрафераз.

Висновки. Активація або пригнічення системи CYP450 призводить до зміни фармакокінетичного профілю ряду протиепілептичних засобів, що у свою чергу призводить до змін терапевтичної ефективності. Вказані механізми повинні бути враховані при розробці тактики лікування при різних формах епілепсії. Особливо важливо це для недопущення формування фармакорезистентних форм епілепсії.

Список використаних джерел.

1. J. Mubeen, M.J. Brodie, P. Kwan. Pharmacoresistance–Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology* 2020. Vol. 168. P. 107790
2. Zhang C, Kwan P, Zuo Z, Baum L. The transport of antiepileptic drugs by Pglycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012. Vol. 64. P. 930–942