

В. В. Цивунін

Вплив монтелукасту на антиконвульсивний потенціал класичних протиепілептичних засобів: експериментальне дослідження

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: монтелукаст, протиепілептичні засоби, протисудомна дія, пентилентетразололі судоми

Не зважаючи на активну розробку та впровадження нових засобів фармакокорекції, рефрактерна епілепсія залишається актуальною медико-соціальною проблемою не лише в Україні, але й у всьому світі. Майже кожен четвертий (а серед дітей – кожен третій) випадок епілепсії є поліфармакорезистентним, що потребує одночасного призначення пацієнтові кількох протиепілептичних засобів (ПЕЗ). Проте навіть за умов політерапії не завжди вдається досягти адекватного контролю нападів [1–3]. Одним із перспективних шляхів фармакотерапії рефрактерної епілепсії є застосування на додачу до класичних ПЕЗ першого ряду (вальпроату, карбамазепіну, ламотриджину тощо) препаратів із інших фармакологічних груп – так званих «непротиепілептичних» засобів. Так, здатність посилювати антиконвульсивний потенціал класичних ПЕЗ у субефективних дозах було встановлено раніше для серцевого глікозиду дигоксину [4] та протидіабетичного засобу класу інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу – емпагліфлозину [5].

Одним із таких потенційних непротиепілептичних ад'ювантів ПЕЗ можна вважати монтелукаст – протиалергічний засіб із групи блокторів лейкотрієнових рецепторів. На

моделі гострих первинно-генералізованих судом, що індуковані пентилентетразолом, встановлено антиконвульсивні властивості монтелукасту *per se* [6–8]. Відкритим водночас залишається питання здатності монтелукасту як ад'юванта модулювати антиконвульсивний потенціал класичних ПЕЗ, забезпечуючи їхню ефективність у випадках рефрактерної епілепсії.

Мета дослідження – з'ясування впливу блокатора лейкотрієнових рецепторів монтелукасту на антиконвульсивний потенціал класичних ПЕЗ: вальпроату натрію та карбамазепіну.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самцях вагою 20–24 г. Тварин утримували у віварії Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води, за постійної вологості 60 % та температури + 20–22 °С, співвідношення світлого та темного часу 12/12 год. Протокол дослідження, що не суперечив положенням Гельсінської декларації щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директиви Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, які використовуються з науковою метою (2010 р.), був затверджений Комітетом з питань біоетики НФаУ (протокол від 10.09.2020 № 3).

Дослідження виконували на базовій моделі гострих первинно-генералізованих пентилентетразолових судом, механізм яких полягає в антагонізмі з ГАМК_A-рецепторами в головному мозку та блокадою гальмівних впливів ГАМК [9]. Для моделювання пентилентетразолових судом 64 тварини випадковим чином розподілили на експериментальні групи (1–8) по 8 особин у кожній ($n = 8$), а саме: контроль – миші з нелікованими судомами (1); а також тварини, що отримували монтелукаст (2); вальпроат натрію в умовно ефективній (ED_{50}) та субефективній ($\frac{1}{2} ED_{50}$) дозах (3–4), карбамазепін у ED_{50} та $\frac{1}{2} ED_{50}$ (5–6), а також комбінацію вальпроату в $\frac{1}{2} ED_{50}$ з монтелукастом (7) та комбінацію карбамазепіну в $\frac{1}{2} ED_{50}$ з монтелукастом (8).

Пентилентетразол вводили в дозі 80 мг/кг підшкірно у вигляді водного розчину [4]. Одразу після введення конвульсанта тварин вміщували до стандартних індивідуальних прозорих плексигласових боксів і спостерігали за їхньою поведінкою протягом 60 хв. Реєстрували такі показники: латентний період першого нападу, кількість судом та їхній характер (клонічні/тонічні), тяжкість конвульсій, загальну тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі (якщо настала) та загальний показник летальності в експериментальній групі. Якщо судоми не виникали протягом усього часу спостереження, латентний період вважали таким, що дорівнює 60 хв. Тяжкість судом визначали за модифікованою шкалою Расіна в балах від 1 до 6, де 1 – поодинокі здригання, 2 – «маніжний біг» або поза «кенгуру», 3 – клонічні судоми, 4 – клоніко-тонічні судоми з бічним положенням, 5 – тонічна екстензія задніх кінцівок, 6 – тонічна екстензія, що призвела до загибелі тварини [4].

Класичні ПЕЗ вводили тваринам внутрішньошлунково (в/ш) в ED_{50} та $\frac{1}{2} ED_{50}$ за 30 хв до конвульсивного агента: вальпроат натрію (сироп Депакін, Санофі Авентіс, Франція) – у дозах 300 та 150 мг/кг відповідно [10], карбамазепін (стабілізована твіном-80 дрібнодисперсна водна суспензія таблеток Фінлепсин, Тева Оперейшнз Поланд, Польща) – у дозах 100 та 50 мг/кг відповідно [11].

Доза $\frac{1}{2} ED_{50}$ зазвичай не забезпечує максимальний захисний ефект, що дозволяє виявити можливу модуляцію протисудомної дії – як її ослаблення, так і посилення.

Монтелукаст у вигляді стабілізованої твіном-80 дрібнодисперсної водної суспензії таблеток Сингуляр (Мерк Шарп і Доум Лімітед, Велика Британія) вводили в/ш у раніше визначеній ефективній антиконвульсантній дозі 4 мг/кг [8] за 30 хв до ін'єкції пентилентетразолу. Тварини групи комбінованого застосування монтелукасту та вальпроату натрію/карбамазепіну отримували препарати у вищенаведених дозах.

Миші групи контролю отримували в/ш дистильовану воду за аналогічного режиму введення та об'єму (0,1 мл/10 г ваги).

Статистичну обробку результатів виконано з використанням пакета програм STATISTICA 12.0. Результати наведено у вигляді ($M \pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей оцінювали за параметричним t -критерієм Стюдента за умов нормального розподілу, непараметричним U -критерієм Манна-Вітні за його відсутності. Для оцінки відмінностей показників, які реєстрували в альтернативній формі (наявність або відсутність ознаки), використовували кутове перетворення Фішера ϕ . Відмінності вважали достовірними в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження впливу монтелукасту на антиконвульсивний

потенціал вальпроату натрію та карбамазепіну наведено в таблицях 1–2.

Пентилентетразол прогнозовано спричинив клінічно виразні клоніко-тонічні судоми, що призвели до загибелі всіх тварин контрольної групи.

Монтелукаст протидіяв проконвульсивному впливу пентилентетразолу: майже в 5 разів щодо тварин із нелікованими судомами збільшуючи латентний період перших нападів ($p < 0,05$), він статистично значуще – у 3 рази – редукував кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу (здебільшого за рахунок тонічної фази), а також убезпечував чверть тварин від загибелі. Варто відмітити невірогідну, однак виразну тенденцію до зменшення тяжкості конвульсій і тривалості судомного періоду на тлі монтелукасту. Отримані результати цілком узгоджуються зі встановленою раніше здатністю монтелукасту чинити антиконвульсивний ефект на моделі пентилентетразолових судом *per se* [8].

Вальпроат натрію за пентилентетразолових судом демонстрував виразну дозозалежну антиконвульсивну дію (табл. 1). В умовно ефективній дозі цей класичний ПЕЗ забезпечував повний захист 75 % експериментальних тварин від судом, позитивно впливаючи на переважну більшість показників (окрім часу життя тварин до загибелі, значення якого не відрізнялось від аналогічного показника групи контролю). Субефективна доза вальпроату статистично значуще поступалась ПЕЗ у дозі 300 мг/кг за впливом на латентний період перших нападів, кількістю судом на 1 мишу, відсотком тварин із клонічними та тонічними пароксизмами, за тяжкістю та тривалістю конвульсій. Хоча показник летальності тварин на тлі вальпроату в дозі 150 мг/кг утримався на рівні групи контролю, проте він

вірогідно відрізнявся від контролю ($p < 0,05$). За впливом на більшість маркерів експериментальних судом антиконвульсивний вплив вальпроату в субефективній дозі був цілком співставний за ефективністю з монтелукастом.

Такий дозозалежний ефект вальпроату за експериментальних судом із ГАМК-негативним патогенезом вкотре підтверджує провідну роль ГАМК-ергічних механізмів у реалізації антиконвульсивної дії цього класичного загальнозживаного ПЕЗ [12–14].

Комбінація монтелукасту з вальпроатом натрію в $\frac{1}{2} ED_{50}$ забезпечувала виразний захисний вплив на моделі пентилентетразолових судом, що встановлено за статистично значущим щодо контролю подовженням латентного періоду перших нападів у 4,5 разу, а також достовірним зменшенням кількості пароксизмів на 1 мишу в 2,7 разу (насамперед за рахунок редукції тонічного компоненту) і тривалості судомного періоду в 4,7 разу, а також тенденцією до зниження тяжкості конвульсій у 1,3 разу. Важливо також, що сумісне застосування монтелукасту з вальпроатом сприяло виразнішому зменшенню летальності: на тлі комбінації спостерігали загибель половини експериментальних тварин ($p < 0,01$ щодо контролю), водночас як окремо монтелукаст і вальпроат у $\frac{1}{2} ED_{50}$ убезпечували від загибелі лише 25 % мишей у групі ($p < 0,05$ щодо контролю).

Таким чином, монтелукаст здатний дещо посилювати антиконвульсивні властивості вальпроату натрію в низькій дозі.

Протисудомний ефект карбамазепіну за умов пентилентетразолових конвульсій (табл. 2) значно поступався за своєю виразністю вальпроату натрію, що є цілком передбачуваним з огляду на принципово відмінні

Таблиця 1

Антиконвульсивний потенціал вальпроату натрію за моделювання гострих пентилентетразолових судом у мишей і впливу монтелукасту ($M \pm m$)

Група тварин (n = 8)	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	Відсоток мишей із судомами		Тяжкість судом, бал	Тривалість судомного періоду, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
				клоніч-ними	тоніч-ними				
Контроль – неліковані судоми	–	2,95 ± 0,40	3,75 ± 0,59	100	100	6,0 ± 0	12,20 ± 2,20	14,63 ± 2,55	100
Монтелукаст	4	14,06 ± 6,85*, §	1,25 ± 0,25**, §	87,5§§	75*, §	4,88 ± 0,79§	5,86 ± 2,78§	13,97 ± 2,93	75*, §
Вальпроат натрію	300	47,37 ± 8,27**	0,38 ± 0,26**	25**	25**	1,50 ± 0,98**	1,27 ± 1,13**	14,55 ± 3,20	25**
Вальпроат натрію	150	13,55 ± 2,56**, §	1,50 ± 0,19**, §	100§§	75*, §	5,25 ± 0,49§	6,16 ± 2,61*, §	23,06 ± 5,38	75*, §
Вальпроат натрію + Монтелукаст	150 + 4	13,18 ± 1,74**, §	1,38 ± 0,18**, §	100§§	50**	4,50 ± 0,57§	2,58 ± 1,21**, §	16,39 ± 3,0	50**

Примітка. n – кількість тварин у групі, статистично значущі відмінності: *p < 0,05 щодо контролю; **p < 0,01 щодо контролю; §p < 0,05 щодо вальпроату натрію у дозі 300 мг/кг; §§p < 0,01 щодо вальпроату натрію в дозі 300 мг/кг..

Таблиця 2

Антиконвульсивний потенціал карбамазепіну за моделювання гострих пентилентетразолових судом у мишей і впливу монтелукасту ($M \pm m$)

Група тварин ($n = 8$)	Доза, мг/кг	Латентний період, хв	Кількість клоніко- тонічних судом на 1 мишу	Відсоток мишей із судомами		Тяжкість судом, бал	Тривалість судомного періоду, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Леталь- ність, %
				клоніч- ними	тоніч- ними				
Контроль – неліковані судоми	–	$2,95 \pm 0,40$	$3,75 \pm 0,59$	100	100	$6,0 \pm 0$	$12,20 \pm 2,20$	$14,63 \pm 2,55$	100
Монтелукаст	4	$14,06 \pm 6,85^*$	$1,25 \pm 0,25^{**\circ\circ}$	87,5	$75^{*\S}_{,1}$	$4,88 \pm 0,79$	$5,86 \pm 2,78$	$13,97 \pm 2,93$	$75^{*,\circ}$
Карбамазепін	100	$10,88 \pm 0,58^{**}$	$1,25 \pm 0,25^{**}$	100	100	$4,50 \pm 0,33^*$	$12,68 \pm 1,68$	$25,28 \pm 3,94^*$	50^{**}
Карбамазепін	50	$10,46 \pm 1,17^{**}$	$2,75 \pm 0,49^{\S\S}$	100	100	$5,25 \pm 0,37$	$14,23 \pm 3,32$	$24,65 \pm 3,26^*$	$100^{\S\S}$
Карбамазепін + Монтелукаст	$50 + 4$	$16,44 \pm 2,55^{**}$	$1,88 \pm 0,23^*$	100	$100^{\#}$	$5,25 \pm 0,32$	$7,17 \pm 2,86^{\S\S},^{\circ}$	$22,06 \pm 1,19$	$62,5^{**,\circ\circ}$

Примітка. п – кількість тварин у групі, статистично значущі відмінності: $^*p < 0,05$ щодо контролю; $^{**}p < 0,01$ щодо контролю; $^{\#}p < 0,05$ щодо монтелукасту; $^{\circ}p < 0,05$ щодо карбамазепіну в дозі 100 мг/кг; $^{\S}p < 0,01$ щодо карбамазепіну в дозі 50 мг/кг; $^{\circ\circ}p < 0,01$ щодо карбамазепіну в дозі 50 мг/кг.

механізми впливу цих ПЕЗ на патогенез судом. Карбамазепін розглядають насамперед як стабілізатор мембранного потенціалу нейронів, що забезпечує антиконвульсивний ефект шляхом блокади потенціалзалежних натрієвих каналів у мембранах нейронів [14–16].

Хоча карбамазепіну й не притаманні ГАМК-ергічні властивості, препарат однак чинив помірний антиконвульсивний ефект на моделі пентилентетразолових судом. Хоча в усіх мишей обох груп карбамазепіну (ED_{50} та $\frac{1}{2} ED_{50}$) спостерігали як клонічні, так і тонічні судоми, лише ПЕЗ в умовно ефективній дозі статистично значуще ($p < 0,01$) убезпечував половину тварин від загибелі відносно тварин із нелікованими судомами. Крім того, у дозі 100 мг/кг карбамазепін вірогідно щодо контролю збільшував латентний період перших конвульсій і час життя тварин до загибелі – у 3,7 і 1,7 разу відповідно, а також спричиняв статистично значуще зменшення кількості судом на 1 мишу (у 3,0 разу) та тяжкості нападів (у 1,3 разу).

У $\frac{1}{2} ED_{50}$ вплив карбамазепіну на пентилентетразолові судоми був значно менш виразним і виявлявся лише статистично значущим щодо контролю подовженням латентного періоду перших нападів у 3,5 разу та тривалості життя тварин у 1,7 разу.

Монтелукаст сприятливо модулював ефект карбамазепіну в $\frac{1}{2} ED_{50}$: така комбінація не лише спричиняла статистично значуще відносно контролю зменшення летальності тварин до 62,5 %, майже досягаючи рівня карбамазепіну в умовно ефективній дозі, але й вірогідно зменшувала тривалість судомного періоду порівняно з таким на тлі карбамазепіну *per se* – як у $\frac{1}{2} ED_{50}$ ($p < 0,05$), так і в ED_{50} ($p < 0,01$). Крім того, на тлі комбінації

монтелукасту з карбамазепіном спостерігали статистично значуще відносно контролю подовження латентного періоду перших судом (у 5,6 разу), а також дворазове зменшення кількості клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу.

Таким чином, монтелукаст забезпечує виразний антиконвульсивний ефект карбамазепіну в низькій дозі в умовах непритаманної механізму його дії моделі з ГАМК-негативним етіопатогенезом – експериментальних пентилентетразолових судом.

Отримані результати вказують на роль ліпоксигеназного шляху каскаду арахідонової кислоти, зокрема лейкотрієнів, в епілептогенезі. Фармакологічний вплив на компоненти цього шляху, у першу чергу на лейкотрієнові рецептори, може сприяти розробленню нових, більш ефективних стратегій лікування епілепсії, що потребує подальшого поглибленого вивчення.

Висновки

1. Досліджено вплив блокатора лейкотрієнових рецепторів монтелукасту на антиконвульсивний потенціал класичних ПЕЗ: вальпроату натрію та карбамазепіну.
2. На моделі гострих пентилентетразолових судом підтверджено, що монтелукаст не лише має власні антиконвульсивні властивості, але й помірно посилює протисудомний потенціал вальпроату натрію та карбамазепіну в субефективних дозах.
3. Монтелукаст та інші модулятори ліпоксигеназного шляху каскаду арахідонової кислоти потребують подальших поглиблених досліджень як потенційні ад'юванти в лікуванні епілепсії.

1. Drug resistance in epilepsy. E. Perucca, P. Perucca, H. S. White, E. C. Wirrell. *Lancet Neurology*. 2023. V. 22. P. 723–734.
2. Guery D., Rheims S. Clinical management of drug resistant epilepsy: a review on current strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021. V. 12 (17). P. 2229–2242.
3. Elkommos S., Mula M. Current and future pharmacotherapy options for drug-resistant epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2022. V. 23. P. 2023–2034.
4. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Shtrygol' D. Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylene-tetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Research*. 2020. V. 167. Art. 106465.
5. SGLT-2 inhibitors as potential anticonvulsants: empagliflozin, but not dapagliflozin, renders a pronounced effect and potentiates the sodium valproate activity in pentylene-tetrazole-induced seizures. V. Tsyvunin, S. Shtrygol', I. Havrylov et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. V. 5 (39). P. 83–90.
6. Cysteinyl leukotriene receptor (CysLT) antagonists decrease pentylene-tetrazol-induced seizures and blood-brain barrier dysfunction. Q. F. Lenz, D. S. Arroyo, F. R. Temp et al. *Neuroscience*. 2014. V. 277. P. 859–871.
7. Montelukast inhibits pentylene-tetrazol-induced seizures in rats. B. Cevik, V. Solmaz, D. Aksoy, O. Erbas. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2015. V. 21. P. 869–874.
8. Неочевидні ефекти блокатора лейкотрієнових рецепторів монтелукасту: фригопротекторні та протисудомні властивості. С. Ю. Штриголь, І. Г. Капелька, М. В. Міщенко, О. Я. Міщенко. *Медичні перспективи*. 2021. V. 26 (2). P. 19–25.
9. Pentylene-tetrazole: a review. A. B. Monteiro, A. F. Alves, A. C. Ribeiro Portela et al. *Neurochemistry International*. 2024. V. 180. Art. 105841.
10. Digoxin at sub-cardiotonic dose modulates the anticonvulsive potential of valproate, levetiracetam and topiramate in experimental primary generalized seizures. V. Tsyvunin, S. Shtrygol', M. Mishchenko, D. Shtrygol'. *Ceska a Slovenska farmacie*. 2022. V. 71 (2). P. 78–88.
11. Digoxin potentiates the anticonvulsant effect of carbamazepine and lamotrigine against experimental seizures in mice. V. Tsyvunin, S. Shtrygol', D. Shtrygol' et al. *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. V. 45 (3). P. 165–171.
12. Valproate enhances GABA-A mediated inhibition of locus coeruleus neurones in vitro. H. R. Olpe, M. W. Steinmann, M. F. Pozza et al. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1988. V. 338 (6). P. 655–657.
13. Meldrum B. Pharmacology of GABA. *Clinical Neuropharmacology*. 1982. V. 5 (3). P. 293–316.
14. Waller D. G., Sampson A. P. Medical pharmacology & therapeutics. Elsevier, 2018. 729 p.
15. Sills G. J., Rogawski M. A. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020. V. 168. Art. 107966.
16. Brodie M. J. Sodium channel blockers in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2017. V. 31. P. 527–534.

В. В. Цивунін

Вплив монтелукасту на антиконвульсивний потенціал класичних протіепілептичних засобів: експериментальне дослідження

Не зважаючи на активну розробку та впровадження нових засобів фармакокорекції, рефрактерна епілепсія залишається актуальною медико-соціальною проблемою у всьому світі. Одним із перспективних шляхів лікування рефрактерної епілепсії є застосування на додачу до класичних протіепілептичних засобів (ПЕЗ) першого ряду препаратів із інших фармакологічних груп – так званих «непротіепілептичних» засобів. Одним із таких потенційних непротіепілептичних ад'ювантів можна вважати монтелукаст – протиалергічний засіб із групи блокаторів лейкотрієнових рецепторів, для якого *per se* раніше були встановлені антиконвульсивні властивості. Водночас відкритим залишається питання здатності монтелукасту модулювати антиконвульсивний потенціал класичних ПЕЗ, забезпечуючи їхню ефективність у випадках рефрактерної епілепсії.

Мета дослідження – з'ясування впливу монтелукасту на антиконвульсивний потенціал класичних загальнозживаних ПЕЗ: вальпроату натрію та карбамазепіну.

Дослідження виконували на базовій моделі гострих первинно-генералізованих пентилентетразолових судом у мишей. Класичні ПЕЗ вводили тваринам внутрішньошлунково в ED_{50} та $\frac{1}{2} ED_{50}$ за 30 хв до конвульсивного агента: вальпроат натрію – у дозах 300 та 150 мг/кг, карбамазепін – у дозах 100 та 50 мг/кг відповідно; монтелукаст вводили у раніше визначеній ефективній антиконвульсантній дозі 4 мг/кг. Миші групи контролю (неліковані судоми) отримували дистильовану воду за аналогічного режиму введення та об'єму (0,1 мл/10 г ваги). Пентилентетразол вводили в дозі 80 мг/кг підшкірно. У тварин оцінювали: латентний період першого нападу, кількість судом та їхній характер, тяжкість конвульсій, загальну тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі та загальний показник летальності.

Встановлено, що комбінація монтелукасту з вальпроатом натрію в $\frac{1}{2} ED_{50}$ забезпечувала виразний захисний вплив на моделі пентилентетразолових судом, що встановлено за статистично значу-

щим щодо контролю подовженням латентного періоду перших нападів, а також зменшенням кількості пароксизмів на 1 мишу та тривалості судомного періоду, тенденцією до зниження тяжкості конвульсій. Важливо також, що сумісне застосування монтелукасту з вальпроатом сприяло виразнішому зменшенню летальності. Монтелукаст також сприятливо модулював ефект карбамазепіну в $\frac{1}{2}$ ED₅₀: така комбінація не лише спричиняла статистично значуще відносно контролю зменшення летальності тварин, але й вірогідно зменшувала тривалість судомного періоду порівняно з карбамазепіном *per se*. Крім того, на тлі комбінації монтелукасту з карбамазепіном спостерігали статистично значуще відносно контролю подовження латентного періоду перших судом, а також виразне зменшення кількості клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу.

Таким чином, на моделі гострих пентилентетразолових судом встановлено, що монтелукаст здатний посилювати протисудомний потенціал вальпроату натрію та карбамазепіну в субефективних дозах. Отримані результати дають підставу продовжувати дослідження монтелукасту як ефективного ад'юванту до протисудомних засобів у лікуванні епілепсії.

Ключові слова: монтелукаст, протіепілептичні засоби, протисудомна дія, пентилентетразолові судоми

V. V. Tsyvunin

The effect of montelukast on the anticonvulsive potential of classic antiepileptic drugs: an experimental study

Despite the active development and implementation of new pharmacocorrection agents, refractory epilepsy remains an urgent medical and social problem worldwide. One of the promising ways to treat refractory epilepsy is to use, in addition to classical first-line antiepileptic drugs (AEDs), medicines from other pharmacological groups – so-called «non-antiepileptic» drugs. One of such potential non-antiepileptic adjuvants can be considered montelukast – an antiallergic drug from the group of leukotriene receptor blockers, for which *per se* anticonvulsant properties have been established previously. At the same time, the question of the ability of montelukast to modulate the anticonvulsant potential of classical AEDs, ensuring their effectiveness in cases of refractory epilepsy, remains open.

The aim of the study is to clarify the effect of montelukast on the anticonvulsant potential of classical commonly used AEDs: sodium valproate and carbamazepine.

The study was performed on a basic model of acute primary generalized pentylenetetrazole-induced seizures in mice. Classical AEDs were administered intragastrically to animals at ED₅₀ and $\frac{1}{2}$ ED₅₀ 30 min before the convulsant agent: sodium valproate – at doses of 300 and 150 mg/kg, carbamazepine – at doses of 100 and 50 mg/kg; montelukast was administered at a previously determined effective anticonvulsant dose of 4 mg/kg. Mice in the control group (untreated seizures) received distilled water in a similar (0.1 ml/10 g of weight) and administration regimen volume. Pentylenetetrazole was administered at a dose of 80 mg/kg subcutaneously. The following indicators were evaluated in animals: the latency period of the first attack, the number of seizures and their nature, the severity of convulsions, the total duration of the convulsive period, survival time until death, and the overall lethality rate.

It was found that the combination of montelukast with sodium valproate at $\frac{1}{2}$ ED₅₀ provided a pronounced protective effect on the pentylenetetrazole-induced seizure model, which was determined by a statistically significant increase in the latency period of the first seizures compared to control, as well as a decrease in the number of paroxysms per 1 mouse, the duration of the seizure period and tendency to reduce the severity of seizures. It is also important that the combined use of montelukast with valproate contributed to a more pronounced reduction in lethality. Montelukast also favorably modulated the effect of carbamazepine at $\frac{1}{2}$ ED₅₀: such a combination not only caused a statistically significant reduction in animal lethality compared to control, but also significantly reduced the duration of the seizure period compared to carbamazepine *per se*. In addition, a statistically significant increase in the latency period of the first seizure was observed under the combination of montelukast with carbamazepine compared to the control, as well as a significant decrease in the number of clonic-tonic paroxysms per mouse.

Thus, in the model of acute pentylenetetrazole-induced seizures, it was established that montelukast can enhance the anticonvulsant potential of sodium valproate and carbamazepine in subeffective doses. The results obtained provide grounds for continuing the study of montelukast as an effective adjuvant to anticonvulsants in the treatment of epilepsy.

Key words: montelukast, antiepileptic drugs, anticonvulsant effect, pentylenetetrazole-induced seizures

Надійшла: 21 грудня 2024 р.

Прийнята до друку: 24 квітня 2025 р.

Контактна особа: Цивунін Вадим, кандидат фармацевтичних наук, докторант, кафедра фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 96 856 58 31.