

В. В. Цивунін¹, С. Ю. Штриголь¹, Д. В. Штриголь²

Електрокардіографічний аналіз кардіальних ефектів протисудомних доз дигоксину та його комбінацій з вальпроатом натрію та карбамазепіном у щурів

¹Національний фармацевтичний університет,
м. Харків²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
м. Харків

*Ключові слова: електрокардіограма,
дигоксин, протиепілептичні засоби,
вальпроат натрію, карбамазепін, щури*

Епілепсія – одне зі значно поширених і найскладніших для лікування захворювань. За світовою статистикою, на епілепсію хворіє понад 50 млн осіб, що становить 0,5 % від глобального тягаря хвороб [1]. Створено велику кількість протиепілептичних засобів (ПЕЗ), проте до 30 % пацієнтів рефрактерні до всіх відомих ПЕЗ [2]. Це значно ускладнює контроль за перебігом захворювання та погіршує якість життя пацієнтів. Фармакорезистентну епілепсію поділяють на дві форми. Неефективність ПЕЗ першої лінії за умов моно- та політерапії в максимально переносимих дозах визначають як умовну фармакорезистентність, відсутність або мінімальну ефективність будь-яких ПЕЗ у максимально переносимих дозах за підтвердження концентрацій у плазмі крові – як абсолютну [3]. Умовно резистентну епілепсію поділяють на три ступеня залежно від кількості попередніх спроб застосування ПЕЗ: I ступінь – після двох невдач, II ступінь – після трьох-п'яти, III ступінь –

після шести або більше невдач [4]. Політерапія ПЕЗ за фармакорезистентності, на жаль, збільшує ризики несприятливих лікарських взаємодій та численних побічних ефектів [5]. До того ж лікування епілепсії вимагає великих витрат, що в країнах з високим рівнем доходу сягають 11 432 доларів США на одного пацієнта на рік, до 72 % цієї суми становлять непрямі витрати, що покладаються на пацієнта або страхову компанію [6].

Окрім створення інноваційних ПЕЗ, один зі способів подолання фармакорезистентності полягає в комбінуванні з ад'ювантами різного механізму дії – так званими протиепілептичними засобами. Зокрема, ефект класичних ПЕЗ посилюють нестероїдні протизапальні засоби, місцеві анестетики, блокатори кальцієвих каналів, β -адреноблокатори, блокатор I_f -каналів івабрадин, статини, конкурентний інгібітор ксантиноксидази алопуринол, селективні інгібітори фосфодієстерази-5, інгібітори SGLT2 (гліфлозини), метформін [7–14] тощо. Такі комбінації дозволяють одночасно вплинути на значну кількість механізмів епілептогенезу.

Нашу увагу привертає можливість потенціювання протисудомного ефекту багатьох ПЕЗ субкардіотонічними дозами дигоксину в експерименті та в клінічній практиці за рефрактерної епілепсії в дітей. Досліджено механізми протисудомної дії цього серцевого глікозиду, визначено його ефективні комбінації з багатьма ПЕЗ, дію яких дигоксин потенціює [15–22]. Зокрема, дигоксин посилює ефект карбамазепіну за пентилентетразолових нападів, вальпроату натрію – за електроіндукованих, коли зазначені ПЕЗ *per se* не забезпечують задовільного захисту (як у ситуації резистентних судом).

У 20 дітей з тяжкими формами поліфармакорезистентної епілепсії дигоксин у $\frac{1}{2}$ вікової кардіотонічної дози дав позитивний ефект у 40 % випадків, а наш власний досвід лікування 7 дітей 9–12 років, що безуспішно отримували від 2 до 7 стандартних ПЕЗ, підтверджує досить високий протиепілептичний потенціал цього серцевого глікозиду: у 5 випадках (71 %) досягнуто виразний позитивний ефект, у 2 пацієнтів жодної динаміки перебігу хвороби не спостерігали [23]. У цьому дослідженні дигоксин як ад'ювант до стандартних ПЕЗ призначали *off label* з інформованої згоди батьків після верифікації можливих соматичних протипоказань, консультації педіатра, електрокардіографічного (ЕКГ) та електроенцефалографічного контролю в дозі 0,02 мг/кг ($\frac{1}{2}$ вікової кардіотонічної дози). За маси тіла близько 30 кг вона становить 0,6 мг, що можна вважати умовним еквівалентом насичувальної дози в кардіології. Запропонована схема застосування дигоксину: 1 та 2 дні лікування (умовно «насичення») – 0,125 мг (по $\frac{1}{2}$ таблетки 0,25 мг), а з 3 дня (умовно «підтримання») – 0,06 мг (по $\frac{1}{4}$ таблетки). У 5 дітей

позитивний ефект дигоксину мав місце з перших днів лікування. Частота генералізованих клоніко-тонічних нападів зменшилась з 4–8 до 1 на місяць, абсансів і міоклонічних пароксизмів – з багаторазових щоденних до одиничних. Жодного побічного ефекту дигоксину не спостерігали. За рутинного контролю була відсутня типова для вищих (кардіотонічних) доз брадикардія: вихідна частота серцевих скорочень (ЧСС) становила (70 ± 2) хв⁻¹, через 1 місяць – (68 ± 2) хв⁻¹ [23]. Частково це можна пояснити віковими фізіологічними особливостями балансу автономної іннервації серця: у дітей переважають симпатичні впливи, а парасимпатичний контроль, посилення якого насамперед лежить в основі механізму викликанної серцевими глікозидами брадикардії, відносно слабкий. Показано [24], що нервовий контроль серцевої діяльності слідує різним траєкторіям дорослішання: парасимпатична активність демонструє кубічну тенденцію з фазою плато протягом середнього дитинства, а симпатична – демонструє лінійне зниження у віці від 0,5 до 20 років.

Отже, постає питання впливу протисудомних доз дигоксину на серце та кардіальних ефектів його комбінацій з класичними ПЕЗ. Насамперед доцільно оцінити вплив на параметри ЕКГ.

Мета дослідження – з'ясувати вплив дигоксину в протисудомній дозі *per se*, у комбінації з вальпроатом натрію та карбамазепіном на ЕКГ у щурів.

Матеріали та методи. Дослідження виконано у навчально-науковому інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ) на 17 дорослих білих безпородних щурах масою 250–300 г. Тварин утримували на стандартному

харчовому раціоні віварію з вільним доступом до води за стабільної вологості та температури повітря 22–23 °С. Протокол експериментів відповідає вимогам Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами 1998 р.), Закону України від 21.02.2006 № 3446–IV зі змінами «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Директиві Європейського союзу 2010/63 ЕУ «Про захист тварин, які використовуються для наукових цілей». Дослідження схвалено комісією з питань біоетики НФаУ (витяг з протоколу від 10.09.2020 № 3).

Щурів випадковим чином розділили на 3 групи. Тварини групи 1 ($n = 5$) на початку експерименту служили інтактним контролем (під тіопенталовим наркозом реєстрували вихідну ЕКГ), після чого їм вводили дигоксин і через 25–30 хв визначали його вплив на електрофізіологічні параметри функціонування серця. У щурів групи 2 ($n = 6$) визначали вплив вальпроату натрію та його комбінації з дигоксином на показники ЕКГ. Для цього тваринам вводили вальпроат натрію, за 20–25 хв давали наркоз, за 5 хв після його настання реєстрували ЕКГ (власний вплив вальпроату), вводили дигоксин і ще через 25–30 хв знов записували ЕКГ (вплив комбінації). У щурів групи 3 ($n = 6$) за аналогічним протоколом визначали електрокардіографічні ефекти карбамазепіну та його комбінації з дигоксином: вводили карбамазепін, через 20–25 хв після цього тварин наркотизували, за 5 хв реєстрували ЕКГ (власний вплив карбамазепіну), вводили дигоксин, а через 25–30 хв записували фінальну ЕКГ (ефект комбінації).

Використовували такі лікарські засоби: дигоксин (амп. розчин 0,25 мг/мл,

ОЗ ДНЦЛЗ ТОВ, Харків, Україна), 0,57 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о); вальпроат натрію (Orfiril, амп. розчин 100 мг/мл, Desitin Arzneimittel GmbH, Гамбург, Німеччина), 215 мг/кг в/о; карбамазепін (таблетки 200 мг, Фарма Старт, ТОВ, Україна, у вигляді суспензії з твіном-80), 28,6 мг/кг внутрішньоплунково (в/ш). За вибору дозування виходили з ефективних протисудомних доз в експериментах на мишах (дигоксин 0,8 мг/кг, вальпроат натрію 300 мг/кг, карбамазепін 40 мг/кг [15, 18–20]), для перерахунку на щурів використовували коефіцієнт видової стійкості (для миші 2,64, для щура 1,89 [25]). Для наркозу використовували тіопентал натрію (флакони ліоф. пор. 1,0 г, Київмедпрепарат, ПАТ, Україна), 40 мг/кг в/о у групі дигоксину *per se* та в зменшеній до 25–30 мг/кг дозі в групах вальпроату натрію та карбамазепіну з урахуванням пригнічувального впливу цих засобів на центральну нервову систему (ЦНС), його синергізму з тіопенталом натрію.

ЕКГ реєстрували на приладі ЕСІТ03М2 з голчастими електродами, що розташовували під шкірою кінцівок тварин, у II стандартному відведенні за швидкості руху стрічки 50 мм/с, 1 мВ дорівнював 10 мм. Протягом усього часу дослідження положення тварини на спині та розташування електродів залишалися стабільними.

Вимірювали стандартні показники ЕКГ: інтервал RR – тривалість повного серцевого циклу; тривалість інтервалу PQ, що характеризує атріовентрикулярну провідність; тривалість шлуночкового комплексу QRS та електричної систоли шлуночків – інтервалу QT; вольтаж зубців Р, Т і R. Оцінювали конфігурацію зубців, розташування сегментів ЕКГ щодо ізолінії. Частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд./хв) розраховували як співвідношення часу

(60 с) до тривалості серцевого циклу RR; систолічний показник (СП) – як співвідношення тривалості інтервалу QT до тривалості серцевого циклу RR (QT/RR, %) [26].

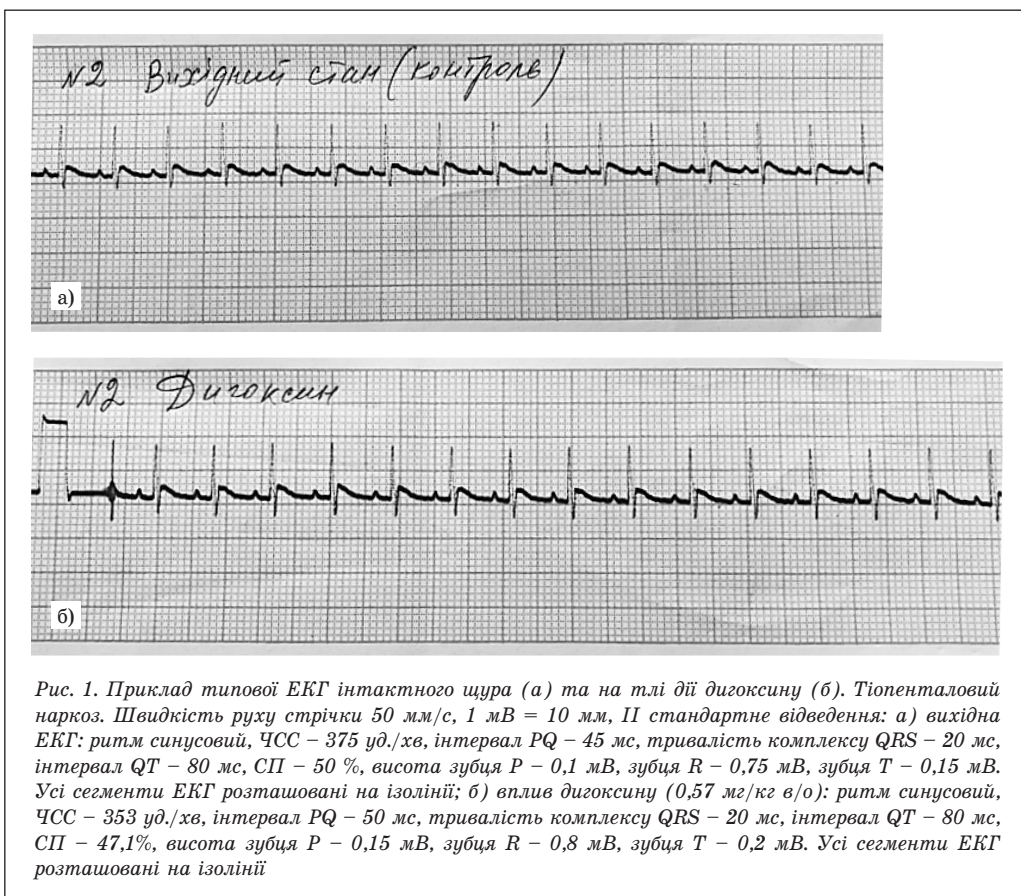
Для статистичної обробки результатів використовували програму Statistica 12.0. За критерієм Шапіро-Вілка і значеннями коефіцієнтів асиметрії й ексцесу перевірили характер розподілу даних [27] – він наближався до нормального. Статистичну значущість динаміки відмінностей усередині кожної групи (було – стало) визначали за параметричним t-критерієм Стюдента для залежних змінних і за непараметричним парним критерієм Вілкоксона. Міжгрупові відмінності аналізували за критеріями Стюдента для незалежних змінних і за критерієм Манна-Вітні.

Результати наведено як середні арифметичні зі стандартними помилками ($M \pm m$) та медіани з 25 % і 75 % персентиллями ($Me [Q25; Q75]$).

Результати та їх обговорення. На рисунку 1 наведено типову ЕКГ інтактного щура (рис. 1, а) та вплив дигоксину на параметри ЕКГ (рис. 1, б).

У щурів групи 1 у вхідному стані (контроль) ритм синусовий, амплітуда зубців і тривалість інтервалів ЕКГ (таблиця) відповідають видовій нормі [26]. ЧСС становила від 333 до 429 уд./хв. В однієї тварини у вихідному стані на переході від зубця S до сегмента ST наявна зазубрина в точці J та елевація сегмента ST на 1–1,5 мм, що вказує на преекзитацію шлуночків; це розцінюється як варіант норми.

Типову динаміку показників ЕКГ під впливом дигоксину наведено на



Електрокардіографічні показники стану серця в шурів за впливу дигоксину per se, вальпроату натрію per se та в комбінації з дигоксином, карбамазепіну per se та в комбінації з дигоксином, $M \pm m$, Me [Q25; Q75]

Показник, час реєстрації		Лікарський засіб та його доза, кількість тварин					
		дигоксин (0,57 мг/кг), n = 5		вальпроат натрію (215 мг/кг) + дигоксин (0,57 мг/кг), n = 6		карбамазепін (28,6 мг/кг) + дигоксин (0,57 мг/кг), n = 6	
		$M \pm m$	Me [Q25, Q75]	$M \pm m$	Me [Q25, Q75]	$M \pm m$	Me [Q25, Q75]
Інтервал RR, мс	Вихідний	160 ± 10 ^{ік}	160 [150; 180] ^{ік}	160 ± 10	160 [150; 180]	160 ± 10	160 [140; 180]
	Фінальний	190 ± 20 [#]	170 [106; 190] [#]	190 ± 10 ^{**,#}	190 [180; 200] ^{**,#}	180 ± 20	170 [160; 180]
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	Вихідна	374 ± 19 ^{ік}	375 [333; 400] ^{ік}	369 ± 12	375 [333; 400]	369 ± 19	376,5 [333; 429]
	Фінальна	330 ± 27 [#]	353 [316; 375] [#]	318 ± 11 ^{**,#}	316,5 [300; 333] ^{**,#}	337 ± 23	354 [333; 375]
Інтервал PQ, мс	Вихідний	51 ± 2 ^{ік}	50 [50; 50] ^{ік}	50 ± 0	50 [50; 50]	48 ± 1	50 [45; 50]
	Фінальний	55 ± 2	55 [50; 60]	58 ± 2 ^{**}	60 [60; 60] ^{**}	53 ± 2	52,5 [50; 60]
Комплекс QRS, мс	Вихідний	19 ± 1 ^{ік}	20 [20; 20] ^{ік}	19 ± 1	20 [20; 20]	19 ± 1	20 [20; 20]
	Фінальний	19 ± 1	20 [20; 20]	18 ± 1	20 [15; 20]	19 ± 1	20 [20; 20]
Інтервал QT, мс	Вихідний	76 ± 7 ^{ік}	80 [60; 80] ^{ік}	72 ± 5	70 [60; 80]	73 ± 4	70 [70; 80]
	Фінальний	80 ± 6	80 [80; 80]	78 ± 5 [*]	75 [70; 80] [*]	78 ± 7	75 [65; 80]

Показник, час реєстрації		Лікарський засіб та його доза, кількість тварин					
		дигоксин (0,57 мг/кг), n = 5		вальпроат натрію (215 мг/кг) + дигоксин (0,57 мг/кг), n = 6		карбамазепін (28,6 мг/кг) + дигоксин (0,57 мг/кг), n = 6	
		M ± m	Me [Q25, Q75]	M ± m	Me [Q25, Q75]	M ± m	Me [Q25, Q75]
Систолічний показник, %	Вихідний	47,0 ± 4,04 ^{ік}	50,0 [47,1; 50,0] ^{ік}	44,1 ± 3,10	44,1 [40,0; 46,7]	45,90 ± 1,77	46,9 [42,9; 50,0]
	Фінальний	44,6 ± 5,44	50,0 [47,1; 50,0]	41,3 ± 2,39	38,9 [38,1; 47,1]	42,20 ± 1,11 ^{*,#}	43,05 [40,6; 44,4] ^{*,#}
Вольтаж Р, мВ	Вихідний	0,12 ± 0,01 ^{ік}	0,13 [0,10; 0,15] ^{ік}	0,130 ± 0,011	0,13 [0,10; 0,15]	0,10 ± 0,01	0,10 [0,10; 0,10]
	Фінальний	0,13 ± 0,01	0,15 [0,125; 0,15]	0,135 ± 0,010	0,15 [0,125; 0,15]	0,10 ± 0,02	0,10 [0,05; 0,15]
Вольтаж R, мВ	Вихідний	0,79 ± 0,13 ^{ік}	0,75 [0,65; 1,05] ^{ік}	0,725 ± 0,051	0,75 [0,70; 0,80]	0,708 ± 0,049	0,70 [0,70; 0,80]
	Фінальний	0,79 ± 0,12 ^{ік}	0,80 [0,65; 1,00]	0,733 ± 0,063	0,675 [0,60; 0,90]	0,675 ± 0,066	0,70 [0,60; 0,80]
Вольтаж Т, мВ	Вихідний	0,175 ± 0,022 ^{ік}	0,15 [0,15; 0,20] ^{ік}	0,150 ± 0,014	0,15 [0,125; 0,15]	0,133 ± 0,011	0,15 [0,10; 0,15]
	Фінальний	0,20 ± 0,022	0,20 [0,15; 0,25]	0,183 ± 0,017 [*]	0,20 [0,20; 0,20] [*]	0,138 ± 0,022	0,15 [0,10; 0,175]
		Кількість спостережень		Кількість спостережень		Кількість спостережень	
Елевація сегмента ST	Вихідна	1/5 (20 %)		1/6 (16,7 %)		–	
	Фінальна	1/5 (20 %)		1/6 (16,7 %)		–	

Примітка. У групі дигоксину вихідний стан відповідає інтактному контролю (^{ік}), фінальний – впливу дигоксину. У решті груп вихідний показник відповідає впливу досліджуваного ПЕЗ (вальпроату натрію або карбамазепіну), фінальний – впливу дигоксину на тлі ПЕЗ. Статистично значущі відмінності порівняно з вихідним показником: **p* < 0,05; ***p* < 0,01 – за параметричним *t*-критерієм Стьюдента для залежних вибірок; **p* < 0,05 – за непараметричним критерієм Вілкоксона для залежних вибірок.

рисунку 1, б. Під впливом серцевого глікозиду ЧСС статистично значуще зменшилася в середньому з 374 до 330 уд./хв, тобто на 12 % ($p < 0,05$). Абсолютні значення коливалися від 231 уд./хв, що є нижньою межею фізіологічної норми щурів [26], до 375 уд./хв, ступінь зменшення ЧСС становив від 17 до 102 уд./хв. Решта параметрів ЕКГ на тлі дії серцевого глікозиду залишилися без змін. Атріовентрикулярна провідність мала недостовірну тенденцію до уповільнення (інтервал PQ збільшився в середньому на 8 %). СП, що є маркером скоротливої функції міокарда, майже не змінився (у середньому 47,0 % у вихідному стані, 44,6 % на тлі дії дигоксину; недостовірне зменшення склало 2,4 %). Елевацію сегмента ST, що мала місце в одного

з щурів у вихідному стані, дигоксин не змінив.

Приклад динаміки ЕКГ щурів за застосування дигоксину на тлі вальпроату натрію наведено на рисунку 2.

В однієї тварини, що отримувала вальпроат натрію, у вихідному стані відсутній зубець Р, що можна розцінити як ритм атріовентрикулярного з'єднання (рис. 3, а); дигоксин не вплинув на цей феномен (рис. 3, б).

Отже, у таблиці висоту зубця Р і тривалість інтервалу PQ наведено для 5 щурів групи вальпроату натрію. У вихідному стані не виявлено достовірних відмінностей кількісних параметрів ЕКГ порівняно з інтактним контролем (таблиця). В однієї тварини, як і в попередній групі, у вихідному стані спостерігався підйом сегмента ST на 1,5–2 мм над ізолінією. Дигоксин



Рис. 2. Приклад ЕКГ щура на тлі дії вальпроату натрію (а) та за його комбінації з дигоксином (б). Тіопенталовий наркоз. Швидкість руху стрічки 50 мм/с, 1 мВ = 10 мм, II стандартне відведення: а) вальпроат натрію (215 мг/кг в/о), вихідна ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС – 400 уд./хв, інтервал PQ – 50 мс, тривалість комплексу QRS – 20 мс, інтервал QT – 70 мс, СП – 46,7 %, висота зубця Р – 0,125 мВ, зубця R – 0,8 мВ, зубця T – 0,125 мВ. Усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії; б) вплив дигоксину (0,57 мг/кг в/о) на тлі дії вальпроату натрію: ЧСС – 333 уд./хв, інтервал PQ – 50 мс, тривалість комплексу QRS – 20 мс, інтервал QT – 70 мс, СП – 38,9 %, висота зубця Р – 0,125 мВ, зубця R – 0,9 мВ, зубця T – 0,2 мВ. Усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії



Рис. 3. ЕКГ щура на тлі дії вальпроату натрію (а) та за його комбінації з дигоксином (б). Тіопенталовий наркоз. Швидкість руху стрічки 50 мм/с, 1 мВ = 10 мм, II стандартне відведення: а) вальпроат натрію (215 мг/кг в/о), вихідна ЕКГ: зубець Р відсутній (ознаки ритм атріовентрикулярного з'єднання), ЧСС – 333 уд./хв, тривалість комплексу QRS – 20 мс, інтервал QT – 60 мс, СП – 33,3%, висота зубця R – 0,7 мВ, зубця T – 0,1 мВ. Усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії; б) вплив дигоксину (0,57 мг/кг в/о) на тлі дії вальпроату натрію: зубець Р відсутній (ритм атріовентрикулярного з'єднання), ЧСС – 300 уд./хв, тривалість комплексу QRS – 20 мс, інтервал QT – 70 мс, СП – 35,0 %, висота зубця R – 0,6 мВ, зубця T – 0,1 мВ. Усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії

на тлі дії вальпроату натрію викликав зменшення ЧСС у середньому на 14 % (абсолютні значення коливалися від 286 уд./хв до 353 уд./хв). Відмінністю комбінованого застосування вальпроату натрію та серцевого глікозиду на атріовентрикулярну провідність стало статистично значуще подовження інтервалу PQ у середньому на 16 %. Тривалість електричної систоли шлуночків (інтервал QT) за цієї комбінації також збільшилася достовірно в середньому на 8 % (таблиця), що могло б бути предиктором аритмій. Але аналіз ступеня цих змін у кожної тварини демонструє, що інтервал QT залишався в межах фізіологічних значень (у 2 випадках він не змінився, у 4 – збільшився на 10 мс). Решта кількісних показників ЕКГ не зазнали змін. СП тенденційно зменшився в середньому на 2,8 %.

У всіх тварин, що отримали карбамазепін, ритм синусовий. Вихідна ЧСС і всі кількісні параметри ЕКГ не мали достовірних відмінностей від відповідних показників інтактного контролю. Під впливом дигоксину вона тенденційно зменшилася в середньому на 8 %, абсолютні значення становили 231–375 уд./хв, динаміка була різноспрямованою: від зменшення вихідної ЧСС на 98 уд./хв (рис. 4) до збільшення на 43 уд./хв (рис. 5).

У цілому, у цій групі інтервал PQ тенденційно подовжився на 10 %, інтервал QT – на 7 %. Єдиним випадком значного подовження інтервалу QT після введення дигоксину понад фізіологічну норму є його тривалість 110 мс у щура № 1, проте варто зауважити, що у вихідному стані цей

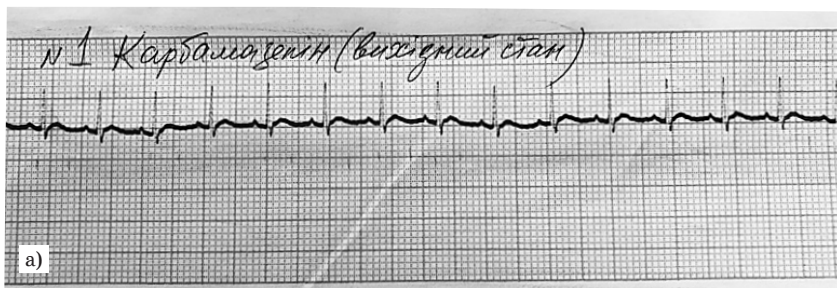


Рис. 4. Приклад ЕКГ щура на тлі дії карбамазепіну (а) та за його комбінації з дигоксином (б). Тіопенталовий наркоз. Швидкість руху стрічки 50 мм/с, 1 мВ = 10 мм, II стандартне відведення: а) карбамазепін (28,6 мг/кг в/ш), вихідна ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС – 333 уд./хв, інтервал PQ – 45 мс, тривалість комплексу QRS – 15 мс, інтервал QT – 90 мс, СП – 50,0 %, висота зубця Р 0,1 мВ, зубця R – 0,7 мВ, зубця Т – 0,15 мВ. Усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії; б) вплив дигоксину (0,57 мг/кг в/о) на тлі дії карбамазепіну: ЧСС – 231 уд./хв, інтервал PQ – 60 мс, тривалість комплексу QRS – 20 мс, інтервал QT – 110 мс, СП – 42,3 %, висота зубця Р – 0,1 мВ, зубця R – 0,7 мВ, зубця Т – 0,15 мВ. Усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії

інтервал тривав 90 мс, що є верхньою межею видової норми. Єдиним показником ЕКГ щурів групи карбамазепіну, що зазнав статистично значущих змін під впливом дигоксину, став СП. Він зменшився в середньому на 3,7 % ($p < 0,05$), що є маркером посилення скоротливості міокарда. В інших групах дигоксин *per se* та на тлі вальпроату натрію викликав подібний ефект, але він мав тенденційний характер.

Аналізуючи результати дослідження, слід зазначити, що небезпечних впливів дигоксину в протисудомній дозі 0,57 мг/кг на ЕКГ щурів не виявлено. У цілому, це відповідає результатам вищенаведених рутинних клінічних спостережень [23].

Ані вальпроат натрію *per se*, ані карбамазепін *per se* в нашому дослі-

дженні не спричинили змін параметрів ЕКГ порівняно з інтактним контролем. Що стосується єдиного випадку відсутності синусового ритму в щура № 2 групи вальпроату натрію (рис. 3), то інтерпретувати її як ефект цього ПЕЗ неможливо з причини відсутності ЕКГ цієї тварини до введення вальпроату натрію. Цілком імовірно, що це особливість вихідного стану серця зазначеного щура.

Типовими ЕКГ-ознаками дії дигоксину було помірне зменшення ЧСС (статистично значуще під впливом серцевого глікозиду *per se* та його комбінації з вальпроатом натрію, але недостовірне на тлі карбамазепіну), що відповідає класичному негативно-му хронотропному ефекту серцевих глікозидів. Але ступеня надто

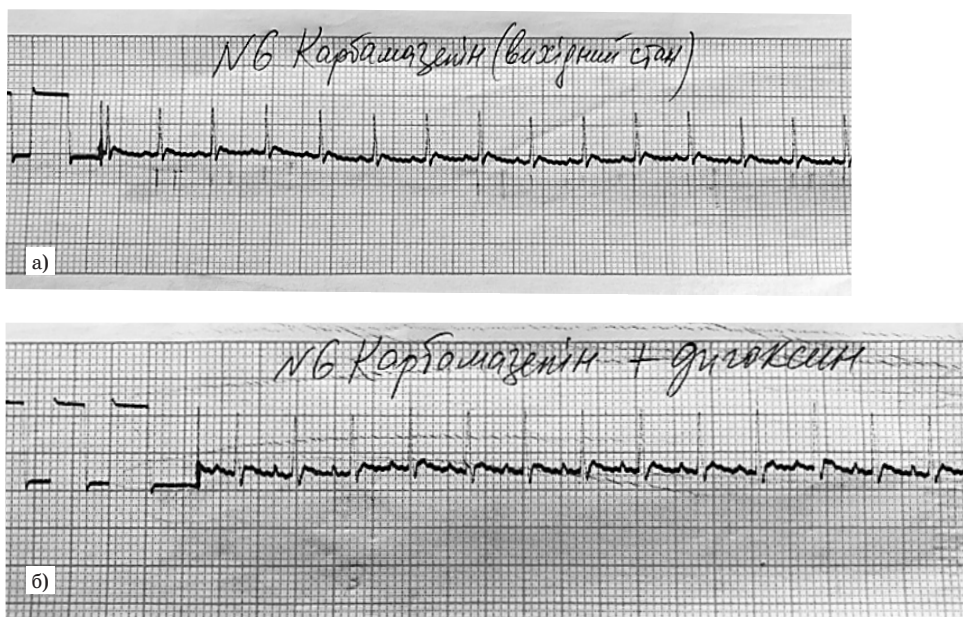


Рис. 5. ЕКГ щура на тлі дії карбамазепіну (а) та за його комбінації з дигоксином (б). Тіопенталовий наркоз. Швидкість руху стрічки 50 мм/с, 1 мВ = 10 мм, II стандартне відведення: а) карбамазепін (28,6 мг/кг в/ш), вихідна ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС – 333 уд./хв, інтервал PQ – 50 мс, тривалість комплексу QRS – 20 мс, інтервал QT – 70 мс, СП – 38,9 %, висота зубця Р – 0,1 мВ, зубця R – 0,8 мВ, зубця Т – 0,15 мВ. Усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолнії; б) вплив дигоксину (0,57 мг/кг в/о) на тлі дії карбамазепіну: ЧСС – 375 уд./хв, інтервал PQ – 55 мс, тривалість комплексу QRS – 20 мс, інтервал QT – 65 мс, СП – 40,6 %, висота зубця Р – 0,15 мВ, зубця R – 0,8 мВ, зубця Т – 0,15 мВ. Усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолнії

виразної брадикардії цей ефект не сягав. Також дигоксин викликав незначне уповільнення атріовентрикулярної провідності (збільшення інтервалу PQ – тенденційне в групах дигоксину *per se* та його комбінації з карбамазепіном, статистично значуще за поєднання серцевого глікозиду з вальпроатом натрію), що віддзеркалює типовий негативний дромотропний ефект дигоксину. Інтервал QT за впливу серцевого глікозиду *per se* та його поєднання з обома ПЕЗ зростає, але статистично значуще – лише за комбінації з вальпроатом натрію, не перевищуючи при цьому фізіологічну норму. Жодного випадку серцевої аритмії, предиктором якої вважають подовжений інтервал QT, за поєднаного застосування дигоксину з обома ПЕЗ не зареєстровано. Насамкінець,

дигоксин збільшував СП *per se* та за комбінування з вальпроатом натрію тенденційно, а за поєднання з карбамазепіном – статистично значуще. Цей ефект, що є маркером посилення скоротливості серця, відповідає притаманній серцевим глікозидам позитивній інотропній дії.

ПЕЗ, особливо блокатори натрієвих каналів, можуть викликати серцеві аритмії або порушення провідності. Найвні повідомлення про синдром подовженого інтервалу QT на тлі лікування епілепсії вальпроатом натрію, що може бути пов'язано з фармакогенетичним чинником – гомозиготною мутацією в гені *TECRL* (c730+ 1G>C) [28, 29].

Проте наше експериментальне обґрунтування можливостей застосування дигоксину як ад'юванта за

фармакорезистентної епілепсії свідчить, що з позицій безпеки для серця субкардіотонічні дози цього серцевого глікозиду можна застосовувати з такими першорядними ПЕЗ, як вальпроат натрію та карбамазепін. Для рішення про таке комбінування доцільно контролювати вихідний стан функціонування серця, виключаючи насамперед виразну брадикардію, атріовентрикулярну блокаду II–III ступеня, подовження інтервалу QT за межі фізіологічної норми. Доцільно також проводити моніторинг концентрацій діючих речовин у крові. Так, за даними [30], лише 58 % пацієнтів, що лікуються препаратами вальпроєвої кислоти, мають сироваткові рівні в межах терапевтичного діапазону (11 % – вище терапевтичного діапазону, 31 % – субтерапевтичні рівні); для карбамазепіну терапевтичний діапазон спостерігався в 70,3 % випадків, у випадку дигоксину субтерапевтичні концентрації мали місце лише в половині випадків. Важливо також оцінювати можливу фармакокінетичну взаємодію між зазначеними лікарськими засобами.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Автори висловлюють глибоку подяку всім захисникам України на фронті та в тилу, завдяки відданому служінню яких українському народові стало можливим виконання цього дослідження.

Висновки

1. Дигоксин у протисудомній дозі 0,57 мг/кг не викликає у наркотизованих тіопентал-натрієм щурів небезпечних порушень ЕКГ: його вплив обмежується помірною брадикардією в межах видової норми ЧСС (зменшення на 12 %, $p < 0,05$) та тенденційним збільшенням інтервалу PQ на 4 мс (8 %).
2. Вальпроат натрію (215 мг/кг) не викликає змін параметрів ЕКГ щурів, а в разі застосування на його фоні дигоксину зменшення ЧСС становить 14 % ($p < 0,05$), інтервал PQ збільшується у середньому на 8 мс (16 %, $p < 0,05$), інтервал QT – на 6 мс (8 %, $p < 0,05$).
3. Карбамазепін (28,6 мг/кг) також не впливає на параметри ЕКГ щурів, а за комбінування з дигоксином ЧСС недостовірно зменшується на 9 %, тенденційно збільшуються інтервали PQ на 5 мс (10 %) та QT на 5 мс (7 %). Систолічний показник за поєднаного застосування дигоксину з карбамазепіном вірогідно зменшується на 3,7 % ($p < 0,05$), що віддзеркалює посилення скоротливої функції серця.

1. Neurological disorders: Public health challenges. Geneva: World Health Organization, 2006. P. 56–69. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241563369>.
2. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. L. Kalilani, X. Sun, B. Pelgrims et al. *Epilepsia*. 2018. V. 59, No. 12. P. 2179–2193. <https://doi.org/10.1111/epi.14596>.
3. Dalic L., Cook M. J. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016. V. 12. P. 2605–2616. <https://doi.org/10.2147/NDT.S84852>.
4. Gomez-Alonso J., Gil-Nagel A. A graded system to categorize drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2010. V. 51, No. 11. P. 2360–2361. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02737.x>.
5. Management of refractory epilepsy. R. Singh, K. Chakravarty, J. Baishya et al. *International Journal of Epilepsy*. 2020. V. 06, No. 1. P. 15–23. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712777>.
6. The global cost of epilepsy: a systematic review and extrapolation. C. Begley, R. G. Wagner, A. Abraham et al. *Epilepsia*. 2022. V. 63, No. 4. P. 892–903. <https://doi.org/10.1111/epi.17165>.

7. Borowicz K., Banach M. Antiarrhythmic drugs and epilepsy. *Pharmacological Reports*. 2014. V. 66, No. 4. P. 545–551. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.03.009>.
8. Lidocaine for status epilepticus in adults. F. A. Zeiler, K. J. Zeiler, C. J. Kazina et al. *Seizure*. 2015. V. 31. P. 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.07.003>.
9. Effects of diclofenac versus meloxicam in pentylenetetrazol-kindled mice. R. Elgarhi, M. M. Shehata, A. A. Abdelsameea, A. E. Salem. *Neurochem. Res.* 2020. V. 45, No. 8. P. 1913–1919. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03054-7>.
10. Anticonvulsant effects of acetaminophen in mice: comparison with the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. K. Suemaru, M. Yoshikawa, A. Tanaka et al. *Epilepsy Res.* 2018. V. 140. P. 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.12.004>.
11. Highly selective SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces seizure activity in pentylenetetrazol-induced murine model of epilepsy. M. A. Erdogan, D. Yusuf, J. Christy et al. *BMC Neurol.* 2018. V. 18, No. 1. P. 81. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1086-4>.
12. The effect of metformin in experimentally induced animal models of epileptic seizure. E. M. Yimer, A. Surur, D. Z. Wondafrash, A. K. Gebre. *Behav. Neurol.* 2019. V. 4. 6234758. <https://doi.org/10.1155/2019/6234758>.
13. The effect of statins in epilepsy: a systematic review. L. J. Quintana-Pajaro, Y. Ramos-Villegas, E. Cortecero-Sabalza et al. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2018. V. 9, No. 4. P. 478–486. https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_110_18.
14. Statins and epilepsy: preclinical studies, clinical trials and statin-anticonvulsant drug interactions. F. Scicchitano, A. Constanti, R. Citraro et al. *Curr. Drug Targets*. 2015. V. 16, No. 7. P. 747–756. <https://doi.org/10.2174/1389450116666150330114850>.
15. Low-dose digoxin enhances the anticonvulsive potential of carbamazepine and lamotrigine in chemo-induced seizures with different neurochemical mechanisms. V. Tsyvunin, S. Shtrygol', I. Havrylov, D. Shtrygol'. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. No. 6 (34). P. 58–65. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.249375>.
16. Tsyvunin V. V., Shtrygol' S. Yu. Digoxin potentiates the anticonvulsant effect of low-dose phenobarbital and clonazepam under primary generalized seizures with different neurochemical mechanisms. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. Т. 16, № 5. С. 320–330. <https://doi.org/10.33250/16.05.320>.
17. Tsyvunin V. V., Shtrygol' S. Yu., Gorbach T. V. Effect of digoxin, sodium valproate, their combination and celecoxib on neuroactive amino acids content and cerebral Na⁺, K⁺-ATPase activity in pentylenetetrazole-kindled mice. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 4. С. 227–239. <https://doi.org/10.33250/17.04.227>.
18. Tsyvunin V., Shtrygol' S., Shtrygol' D. Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different mechanism of action in the pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Research*. 2020. V. 167. P. 106465. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106465>.
19. Digoxin potentiates the anticonvulsant effect of carbamazepine and lamotrigine against experimental seizures in mice. V. Tsyvunin, S. Shtrygol', D. Shtrygol' et al. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. V. 45, No. 3. P. 165–171.
20. Digoxin at sub cardiotoxic dose modulates the anticonvulsive potential of valproate, levetiracetam and topiramate in experimental primary generalized seizures. V. Tsyvunin, S. Shtrygol', M. Mishchenko, D. Shtrygol'. *Česká a slovenská farmacie*. 2022. V. 71, No. 2. P. 76–86.
21. Low-dose digoxin is associated with anticonvulsant effect enhancement of classical antiepileptic drugs in the electro-induced seizures in mice. V. Tsyvunin, S. Shtrygol', M. Mishchenko et al. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2022. V. 15, No. 9. P. 4242–4247. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2022.00713>.
22. Effect of digoxin, sodium valproate, and celecoxib on the cerebral cyclooxygenase pathway and neuron-specific enolase under the pentylenetetrazole-induced kindling in mice. V. Tsyvunin, S. Shtrygol', M. Mishchenko et al. *Česká a slovenská farmacie*. 2023. V. 72, No. 4. P. 172–183.
23. Штриголь Д. В., Штриголь С. Ю. Дигоксин у субкардіотонічних дозах як ад'ювантний засіб у лікуванні епілепсії. Протіепілептичні препарати: від дизайну молекули до клінічного застосування»: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. (20–21 жовтня 2022 р.) Харків : НФаУ, 2022. С. 59–62.
24. Maturation of the cardiac autonomic nervous system activity in children and adolescents. L. M. Harteveld, I. Nederend, A. D. J. ten Harkel et al. *Journal of the American Heart Association*. 2021. V. 10, Issue 4. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017405>.
25. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації); за редакцією чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.
26. Konopelski P., Ufnal M. Electrocardiography in rats: a comparison to human. *Physiological research*. 2016. V. 65, No. 5. P. 717–725. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933270>.
27. Bishara A. J., Li J., Conley C. Informal versus formal judgment of statistical models: the case of normality assumptions. *Psychon. Bull. Rev.* 2021. V. 28, No. 4. P. 1164–1182. <https://doi.org/10.3758/s13423-021-01879-z>.

28. Aghabiklooei A., Rakhshan S., Shadnia S. Is there a correlation between electrocardiographic changes and sodium valproate toxicity? An investigation of 196 cases. *J. Clin. Toxicol.* 2015. V. 5, Issue 2. P. 234. <https://doi.org/10.4172/2161-0495.1000234>.
29. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia induced by sodium valproate due to TECRL mutation. G. D. K. Özçora, A. Köse, A. I. Gürler et al. *Research Square*. 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1938285/v1>.
30. Dalaklioglu S. Evaluating appropriateness of digoxin, carbamazepine, valproic acid, and phenytoin usage by therapeutic drug monitoring. *Clin. Lab.* 2013. V. 59, No. 3–4. P. 325–331. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2012.120425>.

В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, Д. В. Штриголь

Електрокардіографічний аналіз кардіальних ефектів протисудомних доз дигоксину та його комбінацій з вальпроатом натрію та карбамазепіном у щурів

Лікування фармакорезистентної епілепсії являє собою складну проблему, одним зі шляхів розв'язання якої може бути застосування ад'ювантів, що посилюють ефекти протіепілептичних засобів (ПЕЗ). До таких ад'ювантів належить дигоксин у субкардіотонічних дозах. У клінічних умовах накопичується позитивний досвід його застосування, в експерименті досліджено низку механізмів і виявлено найефективніші комбінації з класичними ПЕЗ. Постає питання щодо впливу протисудомних доз дигоксину на серце.

Мета дослідження – з'ясувати вплив дигоксину в протисудомній дозі *per se*, у комбінації з вальпроатом натрію та карбамазепіном на ЕКГ у щурів.

Експерименти виконано на білих щурах-самцях, в яких під тіопенталовим наркозом реєстрували ЕКГ. Тварини групи 1 на початку експерименту були інтактним контролем (реєстрували вихідну ЕКГ), після чого вводили дигоксин 0,57 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) та через 25–30 хв визначали його вплив на електрофізіологічні параметри функціонування серця. Для цього тваринам групи 2 вводили вальпроат натрію 215 мг/кг в/о, за 20–25 хв давали наркоз, за 5 хв після його настання реєстрували ЕКГ (власний вплив вальпроату), вводили дигоксин і ще через 25–30 хв знов записували ЕКГ (вплив комбінації). У щурів групи 3 за аналогічним протоколом визначали електрокардіографічні ефекти карбамазепіну 28,6 мг/кг внутрішньошлунково та його комбінації з дигоксином. Зазначені дози перераховано з ефективних протисудомних доз для мишей (дигоксин 0,8 мг/кг, вальпроат натрію 300 мг/кг, карбамазепін 40 мг/кг) з використанням коефіцієнта видової стійкості. ЕКГ реєстрували у II стандартному відведенні на приладі ЕСІТ03М2 з голчастими електродами. Вимірювали стандартні показники ЕКГ, визначали систолічний показник (СП) як співвідношення тривалості інтервалу QT до тривалості серцевого циклу RR (QT/RR, %).

Встановлено, що дигоксин у протисудомній дозі не викликає в наркотизованих тіопентал-натрієм щурів небезпечних порушень ЕКГ: його вплив обмежується помірною брадикардією в межах видової норми частоти серцевих скорочень (ЧСС) – зменшення на 12 % ($p < 0,05$) і тенденційним збільшенням інтервалу PQ на 4 мс (8 %), інтервалу QT – на 4 мс (5 %). Вальпроат натрію не викликає змін параметрів ЕКГ, а в разі застосування на його фоні дигоксину зменшення ЧСС становить 14 % ($p < 0,05$), інтервал PQ збільшується в середньому на 8 мс (16 %, $p < 0,05$), інтервал QT – на 6 мс (8 %, $p < 0,05$). Карбамазепін також на впливає на параметри ЕКГ, а за комбінування з дигоксином ЧСС недостовірно зменшується на 9 %, тенденційно збільшуються інтервали PQ на 5 мс (10 %) та QT на 5 мс (7 %). СП за поєднаного застосування дигоксину з карбамазепіном вірогідно зменшується на 3,7 % ($p < 0,05$), що вказує на посилення скоротливої функції серця.

Отже, небезпечних впливів дигоксину в протисудомній дозі 0,57 мг/кг на ЕКГ щурів не виявлено, має місце лише помірна брадикардія. За комбінування дигоксину з вальпроатом натрію спостерігається виразніша брадикардія, ніж за впливу дигоксину *per se*, достовірне уповільнення атріовентрикулярної провідності та подовження інтервалу QT, що потребує електрокардіографічного контролю. За комбінування дигоксину з карбамазепіном значущої брадикардії та подовження інтервалів PQ та QT не спостерігається.

Ключові слова: електрокардіограма, дигоксин, протіепілептичні засоби, вальпроат натрію, карбамазепін, щури

V. V. Tsyvunin, S. Yu. Shtrygol', D. V. Shtrygol'

Electrocardiographic analysis of cardiac effects of anticonvulsant doses of digoxin and its combinations with sodium valproate and carbamazepine in rats

Treatment of drug-resistant epilepsy is a complex problem, one of the ways to solve which may be the use of adjuvants that enhance the effects of antiepileptic drugs (AEDs). Such adjuvants include digoxin in subcardiotonic doses. Clinically, positive experience of its use is accumulating, a number of mechanisms have been investigated in the experiment and the most effective combinations with classical AEDs have been identified. The question arises about the effect of anticonvulsant doses of digoxin on the heart.

The aim of the study – to determine the effect of digoxin in an anticonvulsant dose *per se* and in combination with sodium valproate and carbamazepine on the ECG in rats.

The experiments were conducted using albino male rats, in which ECG was recorded under thiopental-induced anesthesia. Animals of group 1 at the beginning of the experiment served as vehicle control (baseline ECG was recorded), after which digoxin 0.57 mg/kg was administered intraperitoneally (i.p.) and after 25–30 min its effect on electrophysiological parameters of cardiac function was determined. For this purpose, animals of group 2 were administered sodium valproate 215 mg/kg i.p., anesthesia was given 20–25 min later, ECG was recorded 5 min after its onset (intrinsic effect of valproate), digoxin was administered and after another 25–30 min ECG was recorded again (effect of the combination). In rats of group 3, the electrocardiographic effects of carbamazepine 28.6 mg/kg intragastrically and its combination with digoxin were determined according to a similar protocol. The indicated doses were calculated from effective anticonvulsant doses for mice (digoxin 0.8 mg/kg, sodium valproate 300 mg/kg, carbamazepine 40 mg/kg) using the species stability coefficient. ECG was recorded in the II standard lead on the ECIT03M2 device with needle electrodes. Standard ECG parameters were measured, and the systolic index (SI) was determined as the ratio of the QT interval to the RR cardiac cycle duration (QT/RR, %).

It was established that digoxin in an anticonvulsant dose does not cause dangerous ECG abnormalities in rats anesthetized with thiopental sodium: its effect is limited to moderate bradycardia within the species norm of heart rate (HR) – a decrease on 12% ($p < 0.05$) and a tendency to increase in the PQ interval by 4 ms (8%), the QT interval by 4 ms (5%). Sodium valproate does not cause changes in ECG parameters, and when used against the background of digoxin, the decrease in heart rate is 14% ($p < 0.05$), the PQ interval increases by an average of 8 ms (16%, $p < 0.05$), the QT interval – by 6 ms (8%, $p < 0.05$). Carbamazepine also does not affect ECG parameters, and when combined with digoxin, the heart rate is reduced insignificantly by 9%, the PQ intervals tend to increase by 5 ms (10%) and QT by 5 ms (7%). SI with the combined use of digoxin and carbamazepine significantly decreases by 3.7% ($p < 0.05$), which indicates an increase in cardiac contractile function.

Thus, no dangerous effects of digoxin in an anticonvulsant dose of 0.57 mg/kg on the ECG of rats were detected, only moderate bradycardia occurs. When combining digoxin with sodium valproate, more pronounced bradycardia is observed than under the influence of digoxin *per se*, a significant slowdown of atrioventricular conduction and prolongation of the QT interval, which requires electrocardiographic monitoring. When combining digoxin with carbamazepine, significant bradycardia and prolongation of the PQ and QT intervals are not observed.

Key words: electrocardiogram, digoxin, antiepileptic drugs, sodium valproate, carbamazepine, rats

Надійшла: 11 березня 2025 р.

Прийнята до друку: 16 липня 2025 р.

Контактна особа: Штриголь Сергій Юрійович, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 99 793 66 30. Електронна пошта: shtrygol@ukr.net