**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ**

**ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

**МОВЧАН ОЛЕНА ДМИТРІВНА**

УДК 615.213 : 615.015.11

**ЗАКОНОМІРНОСТІ ФОРМУВАННЯ МЕХАНІЗМІВ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ДІЇ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ**

14.03.05-фармакологія

# АВТОРЕФЕРАТ

# дисертації на здобуття наукового ступеня

# кандидата біологічних наук

**Київ – 2016**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» Національної академії медичних наук України.

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Громов Леонід Олександрович,** ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», завідувач відділу нейрофармакології.

**Офіційні опоненти:**

доктор біологічних наук, професор **Бєленічев Ігор Федорович,** Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури;

доктор медичних наук, професор **Опришко Валентина Іванівна,** **ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,** професор кафедри фармакології та клінічної фармакології.

Захист відбудеться «29» червня 2016 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 Державної установи «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», 03680, м. Київ, вул. Ежена Потьє, 14.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», 03680, м. Київ, вул. Ежена Потьє, 14.

Автореферат розісланий «27» травня 2016 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01,**

**кандидат біологічних наук І.В. Данова**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Лікування фармакорезистентної епілепсії залишається не до кінця вирішеною проблемою медичної науки, незважаючи на постійний розвиток фармакотерапії даного захворювання і появу нових протиепілептичних препаратів (ПЕП) [Мар’єнко Л.Б., 2013; Мартинюк В.Ю. та ін., 2015; Опрышко В.И., 2008; [French](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=French%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17316406) J.A., 2007; Moshé S.L. et al.,2015; Sirven J.I., 2015; Wilne A., 2015]. Майже 30% хворих залишаються резистентними до фармакологічного лікування [Карлов В.А., 2008; Bodalia P.N. et al., 2013; Swanborough N., 2015; Информационный бюллетень ВОЗ, 2016].

Фармакорезистентна епілепсія – мультифакторіальний феномен, в основі якого лежать численні генетичні і набуті механізми [Карлов В.А., 2010; Орос М.М., Смоланка В.І., 2012; Löscher W. et al.,2007]. Загалом терапевтична, або лікарська, резистентність до протиепілептичних засобів поділяється на первинну (ПЛР) і вторинну (ВЛР) [Балашов А.М., 2009; Громов Л.А., 2011].

При ПЛР вже на початку лікування не спостерігається протисудомного ефекту при застосуванні антиконвульсанта, що пов’язано з генетичним поліморфізмом ДНК, експресія пар нуклеотидів якої регулює синтез білків та рецепторів нейрональних мембран та призводить до неналежного функціонування [іонних каналів](http://uk.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%86%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D0%B8%D1%85_%D0%BA%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%96%D0%B2&action=edit&redlink=1), [білків](http://uk.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%91%D1%96%D0%BB%D0%BA%D1%96%D0%B2&action=edit&redlink=1), [ГАМК-рецепторів](http://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%90%D0%9C%D0%9A-%D1%80%D0%B5%D1%86%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%BE%D1%80) та [рецепторів, сполучених із G-білком](http://uk.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A0%D0%B5%D1%86%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%96%D0%B2,_%D1%81%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%85_%D1%96%D0%B7_G-%D0%B1%D1%96%D0%BB%D0%BA%D0%BE%D0%BC&action=edit&redlink=1) [Дубенко А.Є. та ін., 2013; Cohen N., 2010; Liao G. et al., 2008; Pandolfo М., 2011; Siddiqui А. et al, 2011; TaoH. et al., 2016].

При ВЛР розвиток фармакорезистентності може бути пов’язаний з патогенезом епілепсії, що індукує кіндлінг-механізм, один з основних механізмів прогредієнтності епілепсії з формуванням резистентності [Литовченко Т.А., 2010; Рудакова И.Г. и др., 2013; Rogawski M.A. et al., 2008].

Вторинна резистентність, або толерантність, формується у процесі тривалого застосування лікарського засобу і є по суті викликаним синдромом, що сформувався внаслідок тривалого вживання лікарського засобу [Заславский А.Ю. и др., 2010; Зенков Л.Р., 2010; Pocock N., 2006; Ochoa J.G., 2015].

Ось чому дослідження проблеми толерантності до дії протисудомних засобів має не тільки теоретичний інтерес, але й лежить у площині практичної розробки підходів підвищення ефективності лікування епілепсії, наразі її фармакорезистентних форм.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у розрізі планових наукових тем ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ» «Дослідження розвитку терапевтичної резистентності до протисудомних засобів при їх тривалому застосуванні» (№ держреєстрації 0106U000867) та «Міжпівкульна нейропсихофармакологія: домінантна ліво-правопівкульна дія протиепілептичних засобів» (№ держреєстрації 0111U002467).

**Мета та завдання дослідження.** Мета роботи полягає у визначенні закономірностей механізмів розвитку толерантності до протисудомної дії антиконвульсантів при їх тривалому введенні і на цьому підґрунті розробки підходів лікування фармакорезистентної епілепсії. Для досягнення мети були визначені наступні завдання:

1. Встановити закономірності розвитку толерантності до дії протисудомних засобів при їх тривалому введенні.
2. Дослідити можливість формування перехресної толерантності між фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом натрію, топіраматом та ламотриджином.
3. Перевірити протисудомну активність кожного антиконвульсанта у дозі, що на 50% перевищує початкову протисудомну, введеного на фоні сформованої толерантності до даного препарату.
4. Визначити фармакодинамічні механізми розвитку толерантності до дії досліджуваних антиконвульсантів.
5. Встановити фармакокінетичні особливості фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрію, топірамату та ламотриджину на фоні сформованої толерантності до їх протисудомної дії.
6. Визначити підходи раціонального застосування протисудомних препаратів при лікуванні фармакорезистентної епілепсії.

*Об’єкт дослідження:* закономірності розвитку механізмів формування толерантності до дії антиконвульсантів при їх тривалому введенні.

*Предмет дослідження:* протисудомна дія антиконвульсантів (фенобарбітал, карбамазепін, вальпроат натрію, топірамат, ламотриджин) та їх раціональне застосування при фармакотерапії резистентної епілепсії.

*Методи дослідження:*фармакологічні, фізико-хімічні (високоефективна рідинна хроматографія) та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено, що на моделях хемоконвульсантних судом, які асоціюються з малими клінічними формами епілепсії, толерантність до протисудомної дії фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрію, топірамату та ламотриджину при їх тривалому введенні формується швидше, ніж на моделях електроіндукованих судом, які екстраполюються на генералізовані судомні стани.

Вперше встановлено, що формування толерантності до антиконвульсантів пов’язано також з виявленими фармакокінетичними особливостями протисудомних препаратів при їх тривалому введенні. У певній мірі ці зміни обумовлені зрушеннями в активності ферментів системи цитохрому Р-450.

Уточнено та доповнено дані про формування прямої та перехресної толерантності до фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрію та топірамату.

Набуло подальшого розвитку вивчення фармакологічної активності підвищених доз антиконвульсантів.

Визначені фармакодинамічні механізми розвитку толерантності, які полягають у змінах функціонування, головним чином, ГАМК-ергічної передачі, що призводить до зниження активності гальмівної ланки нейрофізіологічних процесів і припинення протисудомної дії анти­конвульсантів.

Наукова новизна роботи підтверджена Інформаційним листом про нововведення в системі охорони здоров’я «Раціональне застосування антиконвульсантів у лікуванні фармакорезистентної епілепсії» (№ 315-2012).

**Практичне значення одержаних результатів.** Встановлений більш швидкий розвиток толерантності до протисудомних засобів при лікуванні малих форм епілепсії. Досліджена перехресна толерантність між фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом натрію та топіраматом, яка призводить до зниження або відсутності терапевтичного ефекту.

При лікуванні генералізованих судомних станів за умов розвитку толерантності до фенобарбіталу показано призначення карбамазепіну або ламотриджину. Доведено, що підвищення дози протисудомних препаратів для подолання терапевтичної резистентності не приводить до очікуваного лікувального ефекту і може сприяти посиленню токсичної дії протисудомних засобів.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз даних літератури за темою дисертації, виконані експериментальні дослідження, здійснені статистична обробка одержаних даних, оформлення таблиць та рисунків, проаналізовані результати досліджень, сформульовані основні положення та висновки роботи. Автором особисто проведені підготовка до публікації наукових праць за основними положеннями дисертації, написання і оформлення дисертації та автореферату.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації було представлено на ХХVII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми створення та апробації лікарських засобів» (Харків, 2010); науковій конференції, присвяченій 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології НМУ імені О.О. Богомольця (Київ, 2011); IV Національному з’їзді фармакологів України (Київ, 2011); міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (Дніпропетровськ, 2013); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання» (Харків, 2013); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 2013).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових робіт, з них 8 статей у наукових фахових виданнях, в т.ч. 1 зарубіжна, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я, 6 тез у матеріалах з’їздів, конгресів, науково-практичних конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 174 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», п’яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та списку використаної літератури. Бібліографія включає 274 джерела інформації, з них 106 – кирилицею та 168 – латиницею. Робота проілюстрована 53 таблицями, 19 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження проведені на 1100 нелінійних білих мишах – самцях та самицях масою 18-24 г та 192 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях масою 180-230 г, які були розведені в ПП «Біомодельсервіс». Групи тварин формували за методом рандомізації з попереднім карантином протягом 10 днів.

План досліджень був розглянутий та схвалений Комітетом з біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Всі експериментальні процедури проводили відповідно до правил «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (1986), «Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях» (1989) та «Доклінічними дослідженнями лікарських засобів» під редакцією О.В. Стефанова.

В експериментах використані наступні лікарські засоби, які вивчались в терапевтичних дозах для тварин згідно літературних даних:

1. Карбамазепін в дозі 125 мг/кг (табл. 200 мг, Карбамазепін-Здоров’я, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я», Україна) [Macdonald R.L., Meldrum B.S., 1995].

2. Вальпроат натрію в дозі 155 мг/кг (табл. 500 мг, Депакін Хроно виробництва Sanofi-Aventis, Франція) [Євтушенко О.О., 2003].

3. Ламотриджин в дозі 30 мг/кг (табл. 50 мг, Ламотрин, виробництва ТОВ «Фарма Старт», Україна) [[Kaster M.P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kaster%20MP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17433291). et al., 2007].

4. Топірамат в дозі 300 мг/кг (табл. 200 мг, Топілепсин, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я», Україна) [Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 1996].

5. Фенобарбітал в дозі 20 мг/кг (Фенобарбітал, субстанція виробництва ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров’я народу») [Сернов Л.Н., Гацура В.В., 2000].

Розчинники:

1. Натрію хлорид, розчин для інфузій 0,9%, ЗАТ «Інфузія», Україна.

2. Емульгатор – Твін-80, виробництво «Merck», Німеччина.

Для експериментальних досліджень були використані декілька моделей епілепсії, на різних видах тварин, відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України – максимальний електрошок (МЕШ), пентилентетразолові (коразолові) конвульсії, тіосемікарбазидні судоми. МЕШ відтворювали за допомогою електростимулятора «ИСЭ-1» з пропусканням через вушні електроди електричного струму 50 Гц, 50 мА, 0,2 с. [Буреш Я. и др., 1991; Крыжановский Г.Н. и др., 1988; Barton M.E. et al., 2001; Методичні рекомендації ДФЦ МОЗ України, 2003].

Інтенсивність судомного нападу оцінювали за допомогою 5-бальної шкали, узявши за основу наступні критерії (враховуючи кількість тварин, що загинули) [Крыжановский Г.Н. и др., 1988]:

0 – відсутність судомної активності;

1 – тремор голови, судомні здригання, стрибки;

2 – клонічні судоми передніх лап з підйомом на задні лапи;

3 – виражені тоніко-клонічні судоми, падіння тварини на бік, присутня фаза тонічної екстензії задніх кінцівок;

4 – повторні клоніко-тонічні судоми, загибель тварини.

Протисудомним впливом вважали захист тварин від розвитку клонічних, тонічних судом, летальності.

*Протисудомна активність антиконвульсантів у дозах, що на 50% перевищують початкові протисудомні дози,* проводилася на тваринах, у яких попередньо була сформована толерантність. На 8-у добу у разі фенобарбіталу і на 15-у у разі карбамазепіну, вальпроату натрію та топірамату вводилася підвищена доза ПЕП. Для фенобарбіталу ці дози були відповідно 20 і 30 мг/кг, карбамазепіну – 125 і 187,5 мг/кг, вальпроату натрію – 155 і 235,5 мг/кг та топірамату – 300 і 450 мг/кг. Доза препаратів підвищувалася на 50%, виходячи з того, щоб, з одного боку, вона була заздалегідь не низькою, а з іншого – не викликала токсичних ефектів.

*Функціональний стан нейромедіаторних систем* досліджувався шляхом вивчення впливу антиконвульсантів на ефекти селективних аналізаторів ГАМК-рецепторів – коразол (100 мг/кг) [Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., 1985], тіосемікарбазид (20 мг/кг) [Golgovina S.M., Andreeva N.I., 1987], пікротоксин (6 мг/кг) [Koella W.P., 1985], бікукулін (20 мг/кг) [Танасова І.М. та ін., 2000]; гліцинових рецепторів – стрихнін (1,5 мг/кг) [Ottow E. et al., 2001]; глутаматних рецепторів – каїнова кислота (30 мг/кг) [Євтушенко О.О., 2003] та лібератора серотоніну із пресинаптичного депо – резерпіну (15 мг/кг) [Бобирьов В.М., Луценко Р.В., 2011] (всі вказані речовини виробництва фірми «Sigma», США). Аналізатори вводилися в/ч, через 1 год після введення антиконвульсантів (в/ч) нетолерантним та толерантним до дії протисудомних засобів тваринам. Виняток становив тіосемікарбазид, який вводився одночасно з протиепілептичними препаратами [Сернов Л.Н., Гацура В.В., 2000; Методичні рекомендації ДФЦ МОЗ України, 2003].

*Функціональний стан ферментів системи цитохрому Р-450* визначався опосередковано за змінами тривалості барбітуратного сну (гексенал, 100 мг/кг, в/ч) під впливом антиконвульсантів, введених за 1 годину до гексеналу [Фесенко В.П., 2000; Дьюсберри Р., 1980].

*Кількісний вміст антиконвульсантів у крові та тканині головного мозку* досліджувався методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) за допомогою хроматографічної системи Agilent Technologies 1200 LC/MS system (США). Детектування здійснювали одноквадрупольним мас-спектрометром з електроспрей іонізацією [Gaviraghi G. et al., Testa B. et al., 2001; Методичні рекомендації ФК МОЗ України, 1995].

Для проведення хроматографічних досліджень були використані наступні субстанції та реактиви:

1. Карбамазепін (субстанція виробництва «Jubilant Organosys Limited»).

2. Валдісовал – суміш кислоти вальпроєвої та натрію вальпроату у молярному співвідношенні 1 : 2 (субстанція виробництва «Ketwijk Chemie bv» Нідерланди).

3. Ламотриджин (субстанція виробництва «Chemagis ltd»).

4. Топірамат (субстанція виробництва «Alkaloida chemical»).

5. Фенобарбітал (субстанція виробництва ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров’я народу»).

6. Метанол для HPLC, 99,9% («Sigma», США).

7. Мурашина кислота, 99,9% («Sigma», США).

8. Ацетонітрил для HPLC, 99,9% («Sigma», США).

9. Ізопропіловий спирт для HPLC, 99,9% («Sigma», США).

Деіонізована вода приготовлена за допомогою системи «Milli-Q», США.

Валідацію методики хроматографічного визначення антиконвульсантів проводили згідно з міжнародними настановами та національними правилами проведення біоаналітичних досліджень [Подпружников Ю.В., Зупанец И.А., 2009; Валідація аналітичних методик і випробувань, ДФУ, 2001; Guideline on bioanalytical method validation, CHMP, 2011].

Забір матеріалу (кров і мозок) проводився через 1 год після введення антиконвульсантів у щурів, які знаходилися під ефірним наркозом.

Відбирали головний мозок та кров для приготування біопроб з метою хроматографування. Зразки крові після забору центрифугували для відділення сироватки (центрифуга «ОПН-8»). Тканину головного мозку гомогенізували (гомогенізатор скло/скло). Витяг активної субстанції з сироватки (головного мозку) здійснювали наступним чином: в пробірку типу «епендорф» вносили 0,8 мл сироватки крові (0,5-1 г головного мозку), додавали 2 мл метанолу та ставили на 5 хвилин в ультразвукову баню при температурі 55 ºС для повного осадження білків. Суміш перемішували, ставили в ультразвукову баню (Transsonic 460/H Elma) на 5 хв при температурі 55 ºС для повного осадження білків, охолоджували до кімнатної температури, потім центрифугували (15 хв, 8 тис. об/хв). Відділяли прозорий розчин, заміряли його точний об’єм та переносили у скляну віалу. Потім проводили хроматографування.

Хроматографічні вимірювання проводили в ізократичному режимі за допомогою двох аналітичних колонок, з’єднаних послідовно, Rapid Resolution HT Cartrige 4,6 x 30 mm, 1,8 μm та Zorbax SB-C18 4,6x50 mm, 1,8 μm.

Статистична обробка даних наукових досліджень проводилася з використанням програми STATISTICA 6.0. Вона включала розрахунок середньої арифметичної (М) та стандартну помилку середньої (±m).

Перед застосуванням статистичних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин за допомогою тесту Шапіро-Уілка та рівності дисперсій (критерій Лівена). Достовірність різниці середніх значень оцінювалась з використанням   
t-критерію Ст’юдента. Відмінності вважали статистично достовірними при р<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення**

*Закономірності розвитку толерантності при тривалому введенні антиконвульсантів.*

Проведені дослідження показали, що при тривалому введенні вказаних антиконвульсантів розвивається толерантність до їх протисудомної дії. Найбільш швидко феномен толерантності розвивався на моделях хемоконвульсантних судом (коразол, тіосемікарбазид), а саме, до фенобарбіталу при 7-денному щодобовому введенні препарату і 14-денному введенні карбамазепіну, вальпроату натрію та топірамату. Встановлено, що толерантність до дії ламотриджину на моделі МЕШ формується при 14-добовому введенні препарату. Більш повільно толерантність розвивається на моделі МЕШ при застосуванні фенобарбіталу та карбамазепіну (рис. 1).

Зазначене дозволяє прогнозувати більш швидкий темп формування терапевтичної резистентності до досліджених препаратів при лікуванні малих клінічних форм епілепсії.

*Перехресна толерантність між протисудомними препаратами.*

На моделі хемоконвульсантних судом спостерігається формування прямої та перехресної толерантності між фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом натрію і топіраматом. У той же час на моделі МЕШ не визначається перехресна толерантність між фенобарбіталом та карбамазепіном або ламотриджином (табл. 1).

Встановлений на цій моделі факт наявності перехресної толерантності, зокрема, між фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом натрію і топіраматом дозволяє припустити низьку ефективність лікування резистентних форм petit mal шляхом переходу на комбіновану терапію чи при заміні одного антиконвульсанта на інший.

Поряд з цим при розвитку толерантності до дії фенобарбіталу при лікуванні grand mal слід очікувати терапевтичного успіху при призначенні карбамазепіну та ламотриджину.

**Фенобарбітал**

на 21 день

(МЕШ)

на 7 день

тіосемікарбазидні судоми

на 7 день

коразолові судоми

**Карбамазепін**

на 14 день

тіосемікарбазидні судоми

на 14 день

коразолові судоми

на 21 день

(МЕШ)

**Вальпроат натрію**

**Ламотриджин**

на 14 день

коразолові судоми

**Топірамат**

на 14 день

(МЕШ)

на 14 день

тіосемікарбазидні судоми

на 14 день

коразолові судоми

Рис. 1. Темп розвитку толерантності до протисудомної дії антиконвульсантів на різних експериментальних моделях судомних станів.

Стрілками вказані строки і моделі судом, на яких спостерігається розвиток толерантності.

Таблиця 1

**Перехресна толерантність між досліджуваними протисудомними препаратами**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Тварини, толерантні до дії  антиконвульсантів: | Експериментальні моделі  судомних станів | Перехресна толерантність  до дії: | Наявність «+»,  відсутність «-»  перехресної толерантності |
| Фенобарбітал | Коразол | Вальпроату натрію | + |
| Коразол | Карбамазепіну | + |
| Тіосемікарбазид | Топірамату | + |
| МЕШ | Ламотриджину | - |
| МЕШ | Карбамазепіну | - |
| Карбамазепін | Коразол | Фенобарбіталу | + |
| Коразол | Вальпроату натрію | + |
| Тіосемікарбазид | Топірамату | + |
| Вальпроат натрію | Коразол | Карбамазепіну | + |
| Коразол | Топірамату | + |
| Коразол | Фенобарбіталу | + |
| Топірамат | Коразол | Вальпроату натрію | + |
| Коразол | Фенобарбіталу | + |
| Тіосемікарбазид | Карбамазепіну | + |

*Протисудомна активність підвищених доз антиконвульсантів, введених на тлі сформованої толерантності.*

З метою подолання сформованої толерантності нами було застосовано також підхід з підвищенням дози призначеного антиконвульсанта. Проведені дослідження дозволили встановити, що при підвищенні дози антиконвульсантів (фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрію і топірамату) на 50% зберігається судомний ефект хемоконвульсантів (рис. 2, рис. 3, рис. 4). Подібно до карбамазепіну, вальпроат натрію, введений тваринам, толерантним до дії вальпроату натрію, як у дозі 155 мг/кг, так і у підвищеній дозі 232,5 мг/кг, не попереджує судомного впливу коразолу у 100% тварин.

Це можна пояснити домінуванням ефекту кумуляції протиепілептичних препаратів при їх тривалому введенні, що у кінцевому результаті може викликати феномен десенситизації, тобто зниження реагування відповідних рецепторних систем, а також кількісним перерозподілом протисудомних препаратів у крові і тканині головного мозку та змінами активності ферментів метаболізму ліків, у першу чергу, ферментів системи цитохрому Р-450.

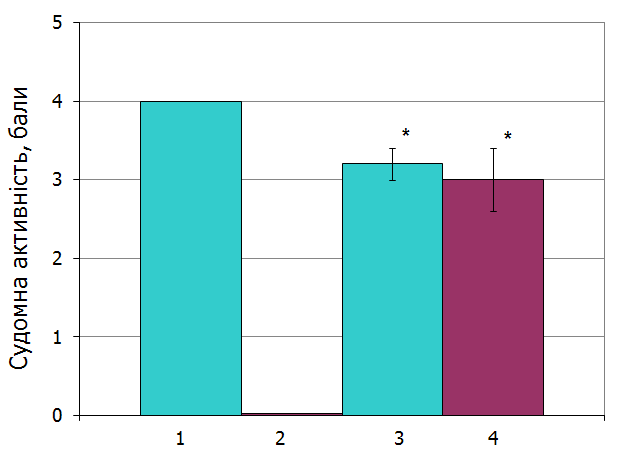


Рис. 2. Протисудомна активність фенобарбіталу на моделі коразолових судом у нетолерантних і толерантних тварин (n=10)

Позначення:

1 – коразол, 100 мг/кг (контроль);

2 – нетолерантні тварини: фенобарбітал, 20 мг/кг + коразол, 100 мг/кг;

3 – толерантні тварини: фенобарбітал, 20 мг/кг + коразол, 100 мг/кг;

4 – толерантні тварини: фенобарбітал, 30 мг/кг + коразол, 100 мг/кг.

Примітка:  \* – р<0,05 відносно нетолерантних тварин.

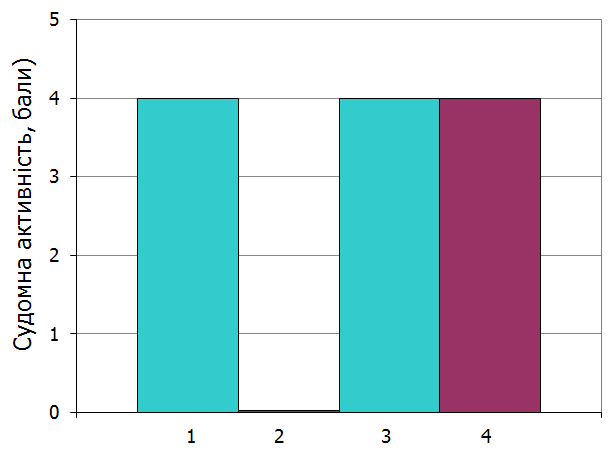


Рис. 3. Протисудомна активність карбамазепіну на моделі коразолових судом у нетолерантних і толерантних тварин (n=10)

Позначення:

1 – коразол, 100 мг/кг (контроль);

2 – нетолерантні тварини: карбамазепін, 125 мг/кг + коразол, 100 мг/кг;

3 – толерантні тварини: карбамазепін, 125 мг/кг + коразол, 100 мг/кг;

4 – толерантні тварини: карбамазепін, 187,5 мг/кг + коразол, 100 мг/кг.

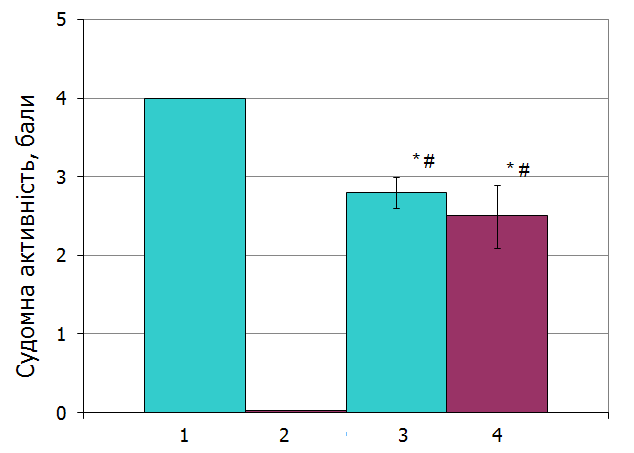


Рис. 4. Протисудомна активність топірамату на моделі тіосемікарбазидних судом у нетолерантних і толерантних тварин (n=10)

Позначення:

1 – тіосемікарбазид, 20 мг/кг (контроль);

2 – нетолерантні тварини: топірамат, 300 мг/кг + тіосемікарбазид, 20 мг/кг;

3 – толерантні тварини: топірамат, 300 мг/кг + тіосемікарбазид, 20 мг/кг;

4 – толерантні тварини: топірамат, 450 мг/кг + тіосемікарбазид, 20 мг/кг.

Примітки:

# – р<0,05 відносно контролю;

\* – р<0,05 відносно нетолерантних тварин.

*Фармакодинамічні механізми розвитку толерантності до дії антиконвульсантів.*

Отримані результати показали, що у тварин, толерантних до фенобарбіталу, суттєво знижується або повністю нівелюється протисудомна активність препарату відносно судомного впливу ГАМК-ергічних отрут (коразол, пікротоксин, бікукулін, тіосемікарбазид) (табл. 2).

Так, у нетолерантних тварин фенобарбітал попереджує судоми при дії зазначених ГАМК-ергічних засобів. Проте цей ефект не відтворюється у тварин, толерантних до фенобарбіталу, що свідчить про важливу роль змін функціонування цієї нейромедіаторної системи у формуванні толерантності [Громов Л.А., Бєленічев І.Ф., 2013]. У цьому процесі приймає участь також інша гальмівна нейромедіаторна система, а саме серотонінергічна [Громов Л.А., Бєленічев І.Ф., 2013]. Так, фенобарбітал попереджує розвиток резерпінової симптоматики (пілоерекція, поза «горб») на 100% у нетолерантних тварин. Проте фенобарбітал, введений толерантним тваринам, не проявляв антирезерпінової дії (табл. 3).

Поряд з цим у толерантних тварин не змінюється протисудомна активність фенобарбіталу відносно стрихнінових та каїнатних судом і тому є підстави вважати, що гліцинова та глутаматна системи не приймають участь у формуванні толерантності до дії фенобарбіталу.

ГАМК-ергічний компонент, вочевидь, присутній у формуванні толерантності до карбамазепіну, так як активність цього препарату у толерантних тварин достеменно знижується до судомного впливу коразолу, бікукуліну і тіосемікарбазиду (табл. 2). Така ж ситуація спостерігається щодо вальпроату натрію, топірамату та ламотриджину, тому що у цих антиконвульсантів знижується активність у толерантних тварин відповідно на моделях коразолових (вальпроат натрію) і тіосемікарбазидних судом (топірамат та ламотриджин) (табл. 2). До цього слід додати, що при формуванні толерантності частково нівелюється антирезерпінова дія вальпроату натрію.

Таблиця 2

**Протисудомна активність антиконвульсантів   
при дії ГАМК-ергічних судомних отрут у нетолерантних   
і толерантних тварин (n=8-10)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарати | | Кількість тварин з наявністю судом, % | | | |
| Коразол | Пікро­токсин | Бікукулін | Тіосемі­карбазид |
| Фенобарбітал | Нетолерантні тварини | 10 | 0 | 12,5 | 30 |
| Толерантні тварини | 100\* | 100\* | 62,5\* | 80\* |
| Карбамазепін | Нетолерантні тварини | 10 | – | 12,5 | 20 |
| Толерантні тварини | 75\* | – | 75\* | 100\* |
| Вальпроат натрію | Нетолерантні тварини | 0 | – | – | – |
| Толерантні тварини | 100\* | – | – | – |
| Топірамат | Нетолерантні тварини | – | – | – | 0 |
| Толерантні тварини | – | – | – | 100\* |
| Ламотриджин | Нетолерантні тварини | – | – | – | 40 |
| Толерантні тварини | – | – | – | 75\* |

Примітки:

1. \* – р<0,05 між нетолерантними і толерантними тваринами;

2. – дані відсутні.

Таблиця 3

**Вплив фенобарбіталу на резерпінові ефекти у нетолерантних та толерантних тварин до дії фенобарбіталу**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Умови дослідів | Кількість тварин з наявністю пілоерекції та пози «горб» / число тварин у досліді | Кількість  тварин з наявністю пілоерекції та пози «горб», % |
| Резерпін, 15 мг/кг, в/ч (контроль) | 8/8 | 100 |
| Фенобарбітал, 20 мг/кг, в/ч + резерпін, 15 мг/кг, в/ч | 0/8 | 0 |
| Фенобарбітал, 20 мг/кг, в/ч, введений толерантним тваринам + резерпін, 15 мг/кг, в/ч | 6/6 | 100 |

*Фармакокінетичні механізми розвитку толерантності до дії антиконвульсантів.*

Проведені досліди свідчать про те, що формування толерантності до дії антиконвульсантів супроводжується суттєвими змінами їх вмісту в крові та тканині мозку. При цьому встановлений різноспрямований вплив окремих протисудомних препаратів. У толерантних тварин зростає рівень фенобарбіталу, ламотриджину і топірамату у тканинах мозку (рис. 5).

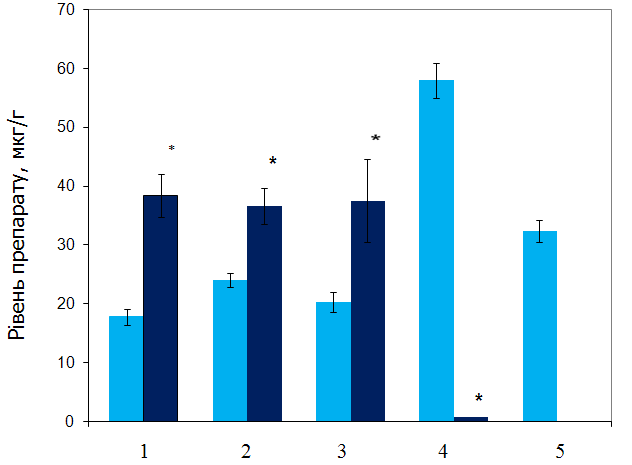


Рис. 5. Вміст антиконвульсантів в мозку білих щурів при введенні препаратів нетолерантним і толерантним тваринам (n=6)

Позначення: 1 – фенобарбітал;

2 – ламотриджин;

3 – топірамат;

4 – карбамазепін;

5 – вальпроат натрію.

Примітки:

– нетолерантні тварини;

 – толерантні тварини.

\* – р<0,05 між нетолерантними і толерантними тваринами.

Вміст фенобарбіталу та ламотриджину підвищується у толерантних тварин і у сироватці крові. При тривалому введенні карбамазепіну його рівень у толерантних тварин реєструється у вигляді слідів, у разі вальпроату натрію – практично не визначається як у крові, так і у мозку (рис. 5).

Вказані зміни можуть бути обумовлені, поряд з іншими механізмами, втручанням у функціонування ферментів системи цитохрому Р-450, що підтверджено змінами тривалості гексеналового сну у толерантних до дії досліджуваних ПЕП тварин порівняно з нетолерантними тваринами. Зокрема, у толерантних тварин спостерігається зниження тривалості барбітуратного сну у випадку ламотриджина вдвічі і майже в півтора разу при дії вальпроату натрію.

Таким чином, проведені нами дослідження засвідчили, що при тривалому введенні антиконвульсантів формується терапевтична резистентність до їх дії. При лікуванні малих форм епілепсії заміна одного антиконвульсанта на інший не призводить до подолання толерантності. При лікуванні генералізованих форм епілепсії у разі розвитку терапевтичної резистентності до фенобарбіталу, показано призначення карбамазепіну або ламотриджину.

Підвищення доз антиконвульсантів з метою подолання терапевтичної резистентності експериментально не виправдано, тому що такий підхід не приводить до підвищення лікувального ефекту та може спричинити підвищення токсичної дії протисудомних засобів внаслідок фармакокінетичних змін. Толерантність до ПЕП супроводжується змінами у функціонуванні системи цитохрому Р-450, які можуть лежати в основі змін рівня ПЕП у крові та мозку толерантних тварин, зокрема, рівень фенобарбіталу, ламотриджину та топірамату зростає, вміст карбамазепіну і вальпроату натрію у крові і мозку толерантних тварин практично не визначається.

**ВИСНОВКИ**

Робота вирішує теоретичну і практичну задачу лікування резистентних форм епілепсії шляхом встановлення фармакодинамічних і фармакокінетичних ланок механізмів формування толерантності та експериментально обґрунтовує раціональне застосування анти­конвульсантів за умов терапевтичної резистентності.

1. Тривале введення фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрію, топірамату та ламотриджину призводить до розвитку толерантності до їх протисудомної дії на моделях хемоконвульсантних та електроіндукованих (МЕШ) судом. Найбільш швидко толерантність формується при використанні хемоконвульсантних моделей судом (коразол, тіосемікарбазид), які асоціюються з petit mal і реєструються через 7 діб при щодобовому введенні фенобарбіталу і 14 діб при введенні карбамазепіну, вальпроату натрію, топірамату. На моделі МЕШ, яка екстраполюється на grand mal, толерантність розвивається при 21-денному введенні фенобарбіталу і карбамазепіну та 14-денному введенні ламотриджину.

2. З використанням хемоконвульсантних моделей судом спостерігається розвиток прямої та зворотної перехресної толерантності між фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом натрію та топіраматом. У методиці МЕШ перехресна толерантність не реєструється між фенобарбіталом, карбамазепіном та ламотриджином.

3. При підвищенні доз антиконвульсантів на 50% відносно початкової дози, ефективної у нетолерантних тварин, та введенні в умовах сформованої толерантності, їх протисудомна активність не проявляється.

4. Нейрофармакологічний аналіз із застосуванням селективних аналізаторів (ГАМК-; гліцин-; глутамат- та серотонінергічної) синаптичної передачі, а саме пентилентетразола, пікротоксина, бікукуліна, тіосемікарбазида; стрихніна; каїнової кислоти та резерпіна показав важливу роль змін функціонування ГАМК-ергічної системи у механізмах формування толерантності до дії досліджуваних антиконвульсантів. При введенні пентилентетразолу та пікротоксину судомний синдром реєструється у 100% толерантних тварин, бікукуліну – у 62,5%, тіосемікарбазиду – у 80%.

5. Розвиток толерантності до дії антиконвульсантів при їх тривалому введенні формується на тлі суттєвих змін вмісту досліджуваних препаратів у крові та тканинах головного мозку. Карбамазепін і вальпроат натрію у толерантних тварин практично не визначається. Кількість інших антиконвульсантів зростає: фенобарбіталу на 57% у крові і на 49% у мозку, ламотриджину на 12% у крові і на 30% у мозку та топірамату на 46% у мозку.

6. Фенобарбітал, карбамазепін, вальпроат натрію та ламотриджин знижують на 56,2%, 23,9%, 35,3%, 54,1% відповідно, а топірамат збільшує на 3,9% тривалість барбітуратного сну у тварин, толерантних до дії вказаних антиконвульсантів. Ці дані опосередковано свідчать про те, що фенобарбітал, карбамазепін, вальпроат натрію та ламотриджин у толерантних тварин проявляють властивості індукторів, а топірамат – інгібітора ферментів системи цитохрому Р-450.

7. Особливості та певні закономірності розвитку толерантності до дії протисудомних засобів визначаються як загальними, так і специфічними для кожного антиконвульсанта фармакодинамічними та фармакокінетичними механізмами формування терапевтичної резистентності, що повинно враховуватися у тактиці підходів лікування фармакорезистентної епілепсії.

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Мовчан Е. Д. Закономерности развития и механизмы формирования толерантности к действию антиконвульсантов / Л. А. Громов, К. А. Черноштан, Е. Д. Мовчан // Психиатрия. Психотерапия и клиническая психология. – 2012. – № 3 (09). – С. 85–94 *(дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконано експериментальні дослідження, обробку експериментальних даних, підготовку до друку).*

2. Мовчан О. Д. Фармакокінетичні параметри антиконвульсантів у тварин, толерантних до їхньої протисудомної дії // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 4 (29). – С. 27–31.

3. Мовчан О. Д. Фармакорезистентна епілепсія / [Л. О. Громов, К. О. Черноштан, О. Д. Мовчан, Л. Г. Гончар-Чердаклі] // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2013. – № 1 (23). – С. 68–76 *(дисертантом проведено пошук літературних джерел, виконано експериментальні дослідження, обробку експериментальних даних, підготовку до друку).*

4. Мовчан О. Д. Формування толерантності до дії антиконвульсантів / О. Д. Мовчан // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2013. – № 2, Т. 17. – С. 295–297.

5. Мовчан О. Д. Фармакокінетичні механізми розвитку толерантності до депакіну та карбамазепіну / О. Д. Мовчан // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 62–65.

6. Мовчан О. Д. Протисудомна активність підвищених доз антиконвульсантів на тлі сформованої толерантності / О. Д. Мовчан // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 3 (44). – С. 35–39.

7. Мовчан О. Д. Фармакодинамічні механізми розвитку толерантності до дії протисудомних засобів / О. Д. Мовчан // Світ медицини та біології. – 2015. – № 3 (52). – С. 121–124.

8. Мовчан О. Д Участь ГАМК-ергічної системи у формуванні толерантності до дії топірамату та ламотриджину / О. Д. Мовчан // Науковий вісник Чернівецького університету. Біологія (Біологічні системи). – 2015. – Т. 7, Вип. 2. – С. 163–167.

9. Мовчан Е. Д. Толерантность к действию антиэпилептических средств при их длительном применении / [Черноштан К. А., Мовчан Е. Д., Ворожбыт А. П., Богуш И. С., Осадчук К. А., Струменская Е. Н.] // Ліки – людині. Сучасні проблеми створення та апробації лікарських засобів: ХХVII науково-практична конференція з міжнародною участю, 4 лютого 2010 р.: тези доповідей. – Харків, 2010. – С. 146–147.

10. Мовчан О. Д. Дослідження розвитку толерантності до дії антиконвульсантів / О. Д. Мовчан // Актуальні питання клінічної і експериментальної фармакології: наукова конференція, присвячена 170-річчю кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, 25-26 травня 2011 р.: тези доповідей. – Український науково-медичний молодіжний журнал, 2011. – № 4 (спеціальний випуск). – С. 70.

11. Мовчан О. Д. Розвиток терапевтичної резистентності до протисудомних засобів / О. Д. Мовчан // IV Національний з’їзд фармакологів України, 10-12 жовтня 2011 р.: тези доповідей. – Київ, 2011 // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24). – С. 213.

12. Мовчан О. Д. Розвиток толерантності до дії антиконвульсантів / О. Д. Мовчан // Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього: міжнародна науково-практична конференція, 1-2 листопада 2013 р.: матеріали конференції. – Дніпропетровськ, 2013. – С. 72–75.

13. Мовчан О. Д. Фармакокінетичні параметри формування толерантності до дії антиконвульсантів / О. Д.Мовчан / Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 7 листопада 2013 р.: тези доповідей. – Харків, 2013. – С. 213.

14. Мовчан О. Д. Фармакодинамічні механізми розвитку толерантності до дії протисудомних засобів / О. Д. Мовчан // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики, матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 20-21 грудня 2013 р.: тези доповідей. – Львів, 2013. – С. 102–104.

15. Мовчан О. Д. Раціональне застосування антиконвульсантів у лікуванні фармакорезистентної епілепсії: Інформаційний лист / Л. О. Громов, К. О. Черноштан, О. Д. Мовчан. – К., 2012. – № 315-2012. 5 с.   
– Вип. 4 з проблеми «Фармакологія».

**АНОТАЦІЯ**

**Мовчан О.Д. Закономірності формування механізмів толерантності до дії антиконвульсантів.** *– Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ, 2016.

Робота присвячена актуальній в сучасній медичній науці проблемі розробки підходів лікування фармакорезистентної епілепсії.

Встановлено, що на моделях хемоконвульсантних судом (коразол, тіосемікарбазид) спостерігаємо розвиток толерантності до дії фенобарбіталу, карбамазепіну, вальпроату натрія та топірамату. Вказаний феномен формується при 7-14-добовому введенні протисудомних препаратів. На моделі електроіндукованих судом (МЕШ) толерантність до дії фенобарбіталу та карбамазепіну реєструється після 21-добового введення препаратів, а до ламотриджину – на 14 добу введення.

На хемоконвульсантних моделях судомних станів визначена також можливість формування перехресної толерантності поміж фенобарбіталом, карбамазепіном, вальпроатом натрія та топіраматом. На моделі МЕШ перехресна толерантність не спостерігається між фенобарбіталом, карбамазепіном та ламотриджином.

Визначено, що при формуванні толерантності до дії антиконвульсантів знижується функціональна активність гальмівної нейромедіаторної системи, насамперед, ГАМК-ергічної і у деякій мірі серотонінергічної.

Встановлено, що розвиток терапевтичної резистентності до ПЕП супроводжується змінами у функціонуванні системи цитохрому Р-450.

Отримані результати свідчать про недоцільність підвищення доз антиконвульсантів з метою подолання толерантності, оскільки такий підхід може призвести до посилення їх токсичної дії без очікуваного підвищення фармакотерапевтичного ефекту.

**Ключові слова:** антиконвульсанти, толерантність, перехресна толерантність, терапевтична резистентність, механізми формування толерантності, Р-450.

**АННОТАЦИЯ**

**Мовчан Е.Д. Закономерности формирования механизмов толерантности к действию антиконвульсантов.** *– Рукопись.*

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», Киев, 2016.

Работа посвящена актуальной в современной медицинской науке проблеме разработки подходов лечения фармакорезистентной эпилепсии.

Для выполнения поставленных задач были применены фармакологические и физико-химические (высокоэффективная жидкостная хроматография) методы исследования. Работа выполнена на 192 нелинейных белах крысах и 1100 белых мышах.

Установлено, что на моделях хемоконвульсантных судорог (коразол, тиосемикарбазид) наблюдается развитие толерантности к действию фенобарбитала, карбамазепина, вальпроата натрия и топирамата. Указанный феномен формируется при 7-14-суточном введениипротивосудорожных препаратов. На модели электроиндуциванных судорог (МЭШ) толерантность к действию фенобарбитала и карбамазепина регистрируется после 21-суточного введения препаратов, а ламотриджина – на 14 сутки введения.

На хемоконвульсантных моделях судорожных состояний определена также возможность формирования перекрестной толерантности между фенобарбиталом, карбамазепином, вальпроатом натрия и топираматом. На модели МЭШ перекрестная толерантность не наблюдается между фенобарбиталом, карбамазепином и ламотриджином.

Показаны фармакодинамические и фармакокинетические механизмы развития толерантности к действию противосудорожных средств. Определено, что при формировании толерантности к действию антиконвульсантов снижается функциональная активность тормозной нейромедиаторной системы, прежде всего, ГАМК-эргической. У толерантных животных нивелируется противосудорожная активность исследуемых антиконвульсантов при введении ГАМК-ергических хемоконвульсантов рецепторно-биохимического действия (коразол, пикротоксин, бикукулин, тиосемикарбазид).

Показано участие серотонинергической системы в формировании терапевтической резистентности к противосудорожным препаратам. Антирезерпиновое действие фенобарбитала и вальпроата натрия в толерантных животных не воспроизводится.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) установлено, что в крови и тканях головного мозга белых крыс, толерантных к противосудорожному действию вальпроата натрия и карбамазепина, содержание этих препаратов не определяется. Это может быть связано с повышением индуктивного влияния на активность Р-450, что наблюдается у животных, толерантных к действию вальпроата натрия и карбамазепина. Выраженное снижение уровня этих антиконвульсантов в мозге толерантных животных объясняет причину формирования терапевтической резистентности к их противосудорожному действию.

Установлено, что у толерантных животных содержание фенобарбитала, топирамата и ламотриджина в сыворотке крови и ткани головного мозга не снижалось, а достоверно повышалось по сравнению с контролем (нетолерантными животными). При этом фенобарбитал и ламотриджин проявляли свойства индукторов, а топирамат – ингибитора   
Р-450.

Полученные результаты свидетельствуют о нецелесообразности повышения доз антиконвульсантов с целью преодоления толерантности, поскольку такой подход может привести к усилению их токсического действия без ожидаемого повышения фармакотерапевтического эффекта.

Наличие перекрестной толерантности между фенобарбиталом, карбамазепином, вальпроатом натрия и топираматом экспериментально обосновывает положение о возможном отсутствии терапевтического действия при замене одного антиконвульсанта на другой, по крайней мере, в лечении малых клинических форм эпилепсии.

При лечении генерализованных форм эпилепсии в случае развития терапевтической резистентности к фенобарбиталу, показано назначение карбамазепина или ламотриджина.

**Ключевые слова**: антиконвульсанты, толерантность, перекрестная толерантность, терапевтическая резистентность, механизмы формирования толерантности, Р-450.

**SUMMARY**

**Movchan O.D. Patterns of mechanisms formation of the tolerance to the anticonvulsant drugs.** *– Manuscript.*

The thesis for the degree of candidate of biological sciences majoring in 14.03.05 – pharmacology. – State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2016.

It was established that the development of tolerance to the phenobarbital, carbamazepine, valproate sodium and topiramate effects was observed in the chemoconvulsant models of seizures (corazol, thiosemicarbazide). This phenomenon develops at 7-14-day administration of anticonvulsant drugs. Tolerance to phenobarbital and carbamazepine effects in the model of electrically induced seizures is recorded after 21-day administration of drugs, to lamotrigine – on the 14th day of administration.

The possibility of cross-tolerance between phenobarbital, carbamazepine, valproate sodium and topiramate was also observed in the chemoconvulsant models of seizure events. No cross-tolerance between phenobarbital, carbamazepine and lamotrigine was observed in the model of electrically induced seizures.

It was determined that functional activity of the inhibitory neurotransmitter system, especially of GABA-ergic and to some extent of serotoninergic system is reduced when tolerance to the anticonvulsant effects is developed.

It was found that the development of therapeutic resistance to anticonvulsant drug effects is associated withchanges in thecytochrome P*-*450.

The obtained results suggest that it is not reasonable to increase the anticonvulsant doses to overcome tolerance since such approach may lead to the enhancement of their toxic action without the expected increase of pharmacotherapeutic effect.

*Key words:* anticonvulsants, tolerance, cross-tolerance, therapeutic resistance, mechanisms of tolerance development, Р-450

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ВЛР – вторинна лікарська резистентність

в/ч – внутрішньочеревно

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота

МЕШ – максимальний електрошок

ПЕП – протиепілептичний препарат

ПЛР – первинна лікарська резистентність