



DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2025.4.15709>

УДК 633.881:615.213:615.363:616.8-009.12

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФЛУМАЗЕНІЛУ НА ПРОТИСУДОМНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ДИГОКСИНУ ТА ВАЛЬПРОАТУ

В. В. Цивунін

Національний фармацевтичний університет
tsyvunin-vad@ukr.net

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
26.09.2025

Після доопрацювання / Revised:
13.10.2025

Прийнято до друку / Accepted:
28.10.2025

Ключові слова:

дигоксин,
вальпроат,
ад'ювант,
флумазеніл,
протисудомна дія,
пентилентетразолові судоми.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи – дослідження впливу флумазенілу на протисудомний потенціал серцевого глікозиду дигоксину та його комбінації з вальпроатом натрію.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на 48 білих рандомбредних мишах-самцях масою 20–24 г. Тваринам залежно від групи вводили вальпроат натрію 150 мг/кг внутрішньошлунково, дигоксин 0,8 мг/кг підшкірно, флумазеніл 5 мг/кг внутрішньоочеревинно відповідно до протоколу. Судоми моделювали підшкірним введенням пентилентетразолу у дозі 80 мг/кг. Оцінювали латентний період першого нападу, кількість судом та їхній характер (клонічні / тонічні), тяжкість конвульсій, загальну тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі та загальний показник летальності в експериментальних групах тварин.

Результати і обговорення. На моделі гострих пентилентетразолових судом встановлено, що селективний антагоніст ГАМК_A-рецепторів флумазеніл потенціює антисудомну дію субефективної дози вальпроату, частково нівелює ефект дигоксину та суттєво послаблює синергію комбінації вальпроат + дигоксин. Це свідчить про значущий внесок ГАМК_A-бензодіазепін-чутливих механізмів у реалізацію захисних ефектів зазначених препаратів. Ймовірно є фармакодинамічна (а не фармакокінетична) природа взаємодій.

Висновки. Отримані результати не лише доводять роль бензодіазепінових (ГАМК_A-рецепторних) механізмів у реалізації протисудомних ефектів як вальпроату, так і його нетипового ад'юванта дигоксину, але й обґрунтовують доцільність вивчення бензодіазепін-чутливого складника як окремого механізму у дії протиепілептичних препаратів.

Вступ. Незважаючи на активний розвиток клінічної та експериментальної епілептіології проблема рефрактерної – резистентної до фармакотерапії – епілепсії досі є актуальною проблемою [1; 2]. Попри наявність широкого спектра протиепілептичних препаратів (ПЕП), у значної частки пацієнтів досягнення стійкого контролю нападів залишається складним завданням. Перспективним підходом до підвищення клінічної відповіді у таких випадках може

бути використання у схемах терапії як ад'ювантів до класичних ПЕП препаратів інших фармакологічних класів, так званих «непротиепілептичних» засобів, що здатні модулювати нейробіологічні механізми епілептогенезу [3].

Для низки антиаритмічних, антигіпертензивних, протизапальних препаратів виявлено як власну антиконвульсивну активність, так і здатність потенціювати дію класичних ПЕП [3]. Імовірно, така синергія

зумовлена здатністю цих засобів впливати на додаткові, менш досліджені механізми епілептогенезу, зокрема, на ферменти Na^+, K^+ -АТФазу, циклооксигеназу, експресію церебральних цитокінів та ростових факторів тощо [4–6]. Водночас такі препарати можуть прямо або опосередковано модулювати й традиційні мішені класичних ПЕП, зокрема ГАМК-рецептори та ферменти метаболізму ГАМК та глутамату [7].

Серед потенційних «непротієпілептичних» засобів особливий інтерес становить серцевий глікозид дигоксин, виразний антиконвульсивний потенціал якого реалізується за рахунок множинного впливу на механізми розвитку судом, зокрема, протидії ГАМК-негативним впливам судомних агентів пентилентетразолу, бікукуліну та пікротоксину, а також збільшення вмісту ГАМК у головному мозку [8–10]. Проте питання наявності або відсутності прямого впливу дигоксину на ГАМК-рецептори досі залишається нез'ясованим.

У такому випадку доцільним може бути вивчення взаємодії дигоксину (а також найбільш ефективної та дослідженої протисудомної комбінації дигоксину та класичного ПЕП вальпроату) з флумазенилом. Флумазеніл є високоспецифічним антагоністом бензодіазепінового сайту ГАМК_A-рецепторів, механізм дії якого ґрунтується на тонкому регулюванні ГАМК-ергічної системи в ЦНС [11].

Метою роботи стало дослідження впливу флумазенилу на протисудомний потенціал серцевого глікозиду дигоксину та його комбінації з вальпроатом натрію.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на 48 білих рандомбредних мишах-самцях масою 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°C, співвідношення світлого та темного часу 12/12 год. Протокол дослідження 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.) та був затверджений локальним Комітетом з питань біоетики (Протокол № 3 від 10.09.2020 р.).

Гострі експериментальні судоми моделювали за допомогою одноразового введення конвульсанта пентилентетразолу, що є відомим антагоністом ГАМК [12].

Перед експериментом тварин розподілили на дослідні групи (1–8) по 6 мишей у кожній (n=6): контроль – миші з нелікованими судомами (1), а також тварини, що отримували флумазеніл (2); вальпроат натрію (3), вальпроат + флумазеніл (4), дигоксин (5), дигоксин + флумазеніл (6), комбінацію вальпроату з дигоксином (7) та комбінацію вальпроату з дигоксином + флумазеніл (8).

Вальпроат натрію (сироп Депакін, Санофі Авентіс, Франція) вводили тваринам у дозі 150 мг/кг

($\frac{1}{2} \text{ED}_{50}$) у шлунок. Така доза зазвичай не забезпечує максимальну протекторну дію, що дає можливість виявити можливу модуляцію антиконвульсивного ефекту – як ослаблення, так і посилення [3].

Дигоксин (розчин для ін'єкцій «Дигоксин», ДНЦЛЗ/Здоров'я, Україна) вводили у раніше визначеній ефективній антиконвульсантній дозі 0,8 мг/кг ($\frac{1}{10} \text{LD}_{50}$) підшкірно [8].

Флумазеніл (розчин для ін'єкцій Анексат, Роше, Франція) вводили тваринам у дозі 5 мг/кг внутрішньоочеревинно [13].

Миші групи контролю отримували дистильовану воду в аналогічному об'ємі (0,1 мл / 10 г ваги) в шлунок.

Пентилентетразол у вигляді водного розчину вводили в дозі 80 мг/кг підшкірно.

Препарати та конвульсант вводили тваринам за схемою, наведеною у табл. 1.

Оскільки швидкість розвитку ефекту для будь-якого фармакологічного агенту відрізняється залежно від шляху введення (ентерального та парентеральних – підшкірного та внутрішньоочеревинного), на початку експерименту тваринам відповідних дослідних груп внутрішньошлунково вводили воду очищену (контроль, 1) або вальпроат натрію (3–4, 7–8). Через 15 хв мишам дослідних груп 5–6 та 7–8 вводили підшкірно дигоксин, а ще через 10 хв тварини груп 2, 4, 6 та 8 отримували внутрішньоочеревинно флумазеніл. Далі через 5 хв після введення флумазенилу (через 30 хв від початку експерименту) мишам усіх дослідних груп вводили конвульсант пентилентетразол підшкірно.

Після введення конвульсанта тварин вміщували до стандартних індивідуальних прозорих плексигласових боксів та спостерігали за їхньою поведінкою протягом 60 хв. Реєстрували такі показники: латентний період першого нападу, кількість судом та їх характер (клонічні / тонічні), тяжкість конвульсій, загальну тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі (якщо була) 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 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.

Статистичну обробку результатів виконано із використанням пакета програм STATISTICA 10.0. 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 ф. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Таблиця 1

Схема введення флумазенілу, вальпроату, дигоксину, їх комбінацій та пентилентетразолу мишам

Група тварин (n=6)	Початок експерименту	+ 15 хв від початку експерименту	+ 25 хв від початку експерименту	+ 30 хв від початку експерименту
(1) Контроль – неліковані судоми	Вода в/ш	–	–	PTZ 80 мг/кг п/ш
(2) Флумазеніл	–	–	Флумазеніл 5 мг/кг в/о	PTZ 80 мг/кг п/ш
(3) Вальпроат	Вальпроат 150 мг/кг в/ш	–	–	PTZ 80 мг/кг п/ш
(4) Вальпроат + Флума-зеніл	Вальпроат 150 мг/кг в/ш	–	Флумазеніл 5 мг/кг в/о	PTZ 80 мг/кг п/ш
(5) Дигоксин	–	Дигоксин 0,8 мг/кг п/ш	–	PTZ 80 мг/кг п/ш
(6) Дигоксин + Флума-зеніл	–	Дигоксин 0,8 мг/кг п/ш	Флумазеніл 5 мг/кг в/о	PTZ 80 мг/кг п/ш
(7) Вальпроат + Дигоксин	Вальпроат 150 мг/кг в/ш	Дигоксин 0,8 мг/кг п/ш	–	PTZ 80 мг/кг п/ш
(8) Вальпроат + Дигоксин + Флумазеніл	Вальпроат 150 мг/кг в/ш	Дигоксин 0,8 мг/кг п/ш	Флумазеніл 5 мг/кг в/о	PTZ 80 мг/кг п/ш

Примітка. PTZ – пентилентетразол; в/ш – внутрішньошлунково; п/ш – підшкірно; в/о – внутрішньоочере-
винно.

Таблиця 2

Вплив флумазенілу на антиконвульсивний потенціал дигоксину, вальпроату та їх комбінації за умов гострих пентилентетразолових судом у мишей (M±m)

Група тварин (n=6)	Латентний період, хв	Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
			клоніч-ними	тоніч-ними				
Контроль – неліковані судоми	3,19±0,83	3,00±0,52	100	100	6,00±0,00	4,51±1,20	7,70±1,07	100
Флумазеніл	4,83±1,55	1,83±0,17	100	100	6,00±0,00	10,73±3,53	15,51±3,54	100
Вальпроат	15,07±9,01 *	1,83±0,70	83	50 **00	4,00±1,00	6,33±3,77	17,98±6,40	50 **00
Вальпроат + Флумазеніл	44,01±10,11 **00^	0,50±0,34 **0	33 **00^	0 **00^	1,00±0,63 **00^	0,52±0,42 **0	–	0 **00^
Дигоксин	23,76±7,42 **0	2,17±0,40	100	83	5,17±0,54	5,23±1,91	25,88±6,82 *	67 *0
Дигоксин + Флумазеніл	8,66±2,15 *#	317±0,75	100	83	5,17±0,54	14,50±5,14	32,18±5,74 *0	67 *0
Вальпроат + Дигоксин	39,78±9,21 **00^	0,83±0,40 *	50 **00##	33 **00#	2,17±1,05 *0	3,43±2,17	22,20	17 **00#
Вальпроат + Дигоксин + Флумазеніл	19,21±4,87 **0	2,83±0,87	100 §§	83 §	5,17±0,54 §	9,75±5,26	26,68±8,54 *	67 *0§

Примітки: 1. n – кількість тварин у групі. 2. Статистично значущі відмінності: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ порівняно з контролем; ° – $p<0,05$, °° – $p<0,01$ порівняно з флумазенілом; ^ – $p<0,05$, ^^ – $p<0,01$ порівняно з вальпроатом; # – $p<0,05$, ## – $p<0,01$ порівняно з дигоксином; § – $p<0,05$, §§ – $p<0,01$ порівняно з комбінацією вальпроату з дигоксином

Результати й обговорення

У табл. 2 наведено результати дослідження впливу флумазенілу на антиконвульсивний потенціал дигоксину, вальпроату, а також їх комбінації.

Пентилентетразол прогнозовано спричиняв виразні клоніко-тонічні судоми у 100% мишей, які

закінчувались загибеллю усіх тварин контрольної групи.

Флумазеніл жодним чином не впливав на перебіг пентилентетразолових судом, що встановлено за відсутністю змін усіх індикаторних показників стосовно контролю.

Вальпроат очікувано протидівав конвульсивній дії пентилентетразолу, що встановлено не лише за статистично значущим щодо контролю подовженням латентного періоду перших нападів – у 4,7 раза ($p < 0,05$), але й вдвічі меншою кількістю тварин з тонічними пароксизмами та двократною редукцією летальності ($p < 0,01$). Крім того, класичний ПЕП виявив тенденцію до зменшення кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу та тяжкості пароксизмів – у 1,6 та 1,5 раза відповідно, а також більш ніж двократному подовженню часу життя до загибелі стосовно тварин контрольної групи.

Флумазеніл виразно потенціював антиконвульсивні властивості вальпроату: така комбінація не лише забезпечувала всіх тварин від загибелі, але і статистично значуще стосовно контролю подовжувала латентний період появи перших судом (у 13,8 раза, $p < 0,01$), шестикратно зменшувала кількість конвульсій на 1 мишу (за рахунок як клонічного, так і більш тяжкого тонічного компонента), а також тяжкість нападів та тривалість судомного періоду – у 6,0 та 8,7 раза відповідно ($p < 0,01$). Окремо варто зазначити, що за позитивним впливом на більшість показників тяжкості перебігу експериментальних судом комбінація вальпроату з флумазенілом високовірогідно перевершувала ефекти окремих компонентів *per se*.

Антиконвульсивний ефект дигоксину верифіковано не лише за статистично значущим зменшенням летальності мишей на 33% ($p < 0,05$), але й також за збільшенням латентного періоду розвитку перших нападів (у 7,4 раза, $p < 0,01$) та подовженням тривалості життя тварин (у 3,4 раза, $p < 0,05$) стосовно контролю. Флумазеніл при цьому майже не чинив впливу на протисудомний потенціал дігоксину: хоча на тлі бензодіазепінового антагоніста дигоксин дещо втрачає виразність позитивного впливу на латентний період появи перших судом, який зменшується у 2,7 раза стосовно групи серцевого глікозиду *per se* ($p < 0,05$), проте він усе ж статистично значуще переважає аналогічний показник контрольної групи тварин. При цьому комбінація дигоксину з флумазенілом зберігає здатність запобігати летальності у третини дослідних тварин, а також достовірно пролонгувати час життя мишей – у 4,2 раза стосовно контролю ($p < 0,05$).

Комбінація дигоксину з вальпроатом забезпечує більш виразний антиконвульсивний ефект, ніж окремі її компоненти, що встановлено за статистично значущим зменшенням летальності тварин – до 17% порівняно зі 100% в групі контролю ($p < 0,01$) та 67% на тлі дигоксину *per se* ($p < 0,05$). Комбінація серцевого глікозиду з класичним ПЕП, крім того, забезпечує достовірне стосовно контролю ($p < 0,05$) зменшення кількості судом на 1 мишу – у 3,6 раза (високозначуще за рахунок як клонічної, так і тонічної компоненти), а також тяжкості нападів – у 2,8 раза. За здатністю пролонгувати латентний період розвитку перших нападів комбінація значно перевершує не лише показник контрольних тварин, але й дію вальпроату *per se* – у 12,5 ($p < 0,01$) та 2,6 ($p < 0,05$) раза відповідно.

Додавання до комбінації дигоксину з вальпроатом флумазенілу зменшує виразність її антиконвульсивного потенціалу: летальність тварин при цьому збільшується до 67% (до рівня дигоксину *per se* та дигоксину з флумазенілом), крім того, зникають значущі відмінності в показниках кількості клоніко-тонічних судом на 1 мишу та тяжкості пароксизмів. Загалом протисудомні властивості одночасного застосування дигоксину з вальпроатом та флумазенілом окрім помірного позитивного впливу на летальність тварин обмежуються статистично значущим стосовно контролю збільшенням латентного періоду перших нападів та часу життя мишей до загибелі – у 6,0 разів ($p < 0,01$) та 3,5 раза ($p < 0,05$) відповідно.

Відомо, що флумазеніл конкурентно блокує бензодіазепінові зв'язувальні сайти ГАМК_A-рецепторів, та хоча не має при цьому виразної власної ГАМК-агоністичної активності, але здатен швидко усувати ефекти екзогенних ГАМК-ергічних стимуляторів класу агоністів бензодіазепінових рецепторів, зокрема протисудомні впливи [11]. Важливо, що флумазеніл не впливає на ефекти інших препаратів, що підвищують ГАМК-ергічну активність іншим шляхом, без участі бензодіазепінових сайтів [14]. Тобто флумазеніл селективно блокує тільки бензодіазепіночутливу модуляцію ГАМК_A-рецепторів і не змінює їх активацію ендogenous ГАМК.

Оскільки флумазеніл не впливає на основну ГАМК-ергічну трансмісію, не викликає судом та не посилює судомні ефекти класичних конвульсантів, зокрема пентилентетразолу, що й було встановлено у нашому експерименті. Більше того, відомо, що флумазеніл, на відміну від прямих ГАМК-антагоністів, може навіть проявляти слабку протисудомну активність у тварин [15]. Це можна пояснити існуванням у мозку ендogenous інверсних агоністів бензодіазепінових рецепторів (наприклад, для окремих β -карболінів або пептидів родини DBI – diazepam binding inhibitor), що здатні зменшувати ГАМК-ергічну передачу [16–18]. Флумазеніл при цьому, блокуючи їх зв'язування з рецепторами, дещо посилює базове гальмування, знижуючи нейрональну збудливість.

Комбінація флумазенілу з вальпроатом, як показано в наведеному експерименті, продемонструвала виразний синергізм: флумазеніл значуще підсилював антиконвульсивні властивості субефективної дози вальпроату (подовження латентного періоду судом, зменшення кількості та тяжкості нападів, повну захищеність тварин від летальності). Імовірний механізм такої взаємодії вочевидь пов'язаний із впливом на ГАМК_A-рецептор, за якого флумазеніл блокує дію ендogenous проконвульсивних факторів (зокрема, негативну алостеричну модуляцію ГАМК_A-рецепторів ендозепінами), усуваючи тим самим внутрішні протидіючі фактори, що обмежують протисудомну дію вальпроату.

Флумазеніл дещо зменшує захисний ефект дигоксину щодо пентилентетразолових судом, що верифіковано за частковим скороченням латентного періоду судом. Отримані результати свідчать, що бензодіазепінові рецептори опосередковано

залучені в реалізацію протисудомного ефекту дигоксину. Як було встановлено нами раніше, протисудомний потенціал дигоксину може реалізовуватися через ГАМК-ергічні шляхи, зокрема чутливі до бензодіазепінових рецепторів [8–10]. Дигоксин у субкардіотоксичній дозі, підвищуючи рівень ГАМК у мозку [10], може тим самим посилювати активацію ГАМК_A-рецепторів. Хоча прямої взаємодії з бензодіазепіновими сайтами для молекули дигоксину не встановлено, його опосередкований вплив здатний імітувати ефекти бензодіазепінів, адже цілком імовірно, що підвищення концентрації ендогенної ГАМК сприятиме активації ГАМК_A-рецепторів у присутності ендогенних позитивних модуляторів. При цьому флумазеніл переважно не скасовує антиконвульсивний потенціал серцевого глікозиду, що свідчить про суттєве залучення інших нейрохімічних механізмів у реалізацію протисудомної дії дигоксину.

Оскільки комбінація вальпроату натрію з низькодозовим дигоксином демонструє синергічний протисудомний ефект, за таких умов максимального потенціювання роль бензодіазепінових рецепторів може бути ще помітнішою. Логічно припустити, що флумазеніл значно послабить ефект комбінації (як і було встановлено в експерименті). Така дія флумазенілу підтверджує роль ГАМК-ергічної системи, чутливої до бензодіазепінової модуляції, у протисудомному потенціалі комбінації. Позаяк на тлі флумазенілу встановлено, що комбінація вальпроату з дигоксином діє не краще, ніж вальпроат *per se*, то можна припустити, що потенціювальний вплив

серцевого глікозиду зумовлений саме підсиленням ГАМК-ергічного гальмування.

Флумазеніл, вальпроат та дигоксин не мають доведених фармакокінетичних взаємодій: не індукують та не інгібують ферменти системи цитохрому та глікопротеїн Р (Р-*gp*), не впливають на зв'язування з білками плазми та ниркову екскрецію один одного [19; 20]. Це дає підставу для припущення, що виявлені зміни протисудомних ефектів цих засобів на тлі флумазенілу зумовлені не фармакокінетичною, а фармакодинамічною взаємодією.

Висновки

1. Досліджено вплив флумазенілу на протисудомний потенціал низькодозового серцевого глікозиду дигоксину та його комбінації з вальпроатом натрію.

2. На моделі гострих пентилентетразолових судом встановлено, що селективний антагоніст ГАМК_A-рецепторів флумазеніл посилює антиконвульсивні властивості вальпроату натрію, але при цьому зменшує протисудомний потенціал дигоксину та особливо його комбінації з вальпроатом.

3. Отримані результати не лише доводять роль бензодіазепінових (ГАМК_A-рецепторних) механізмів у протисудомному ефекті як вальпроату, так і його нетипового ад'юванта дигоксину, але й обґрунтовують доцільність вивчення бензодіазепін-чутливого складника як окремого механізму дії протиепілептичних засобів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

INVESTIGATION OF THE IMPACT OF FLUMAZENIL ON THE ANTICONVULSANT POTENTIAL OF DIGOXIN AND VALPROATE

V. V. Tsyvunin

National University of Pharmacy
tsyvunin-vad@ukr.net

The aim of the work – to investigate the impact of flumazenil on the anticonvulsant potential of the cardiac glycoside digoxin and its combination with sodium valproate.

Materials and methods. The study was conducted in 48 random-bred male albino mice (20–24 g). Depending on group assignment, animals received sodium valproate 150 mg/kg intragastrically, digoxin 0.8 mg/kg subcutaneously, and flumazenil 5 mg/kg intraperitoneally according to the protocol. Seizures were induced by subcutaneous pentylenetetrazole at 80 mg/kg. The following endpoints were assessed: latency to first seizure, number of seizures and their type (clonic / tonic), seizure severity, total duration of the seizure period, time to death, and overall lethality across experimental groups.

Results and discussion. In the acute pentylenetetrazole-induced seizure model, the selective benzodiazepine-site antagonist at the GABA_A-receptor, flumazenil, potentiated the anticonvulsant action of a subeffective dose of valproate, partially attenuated the effect of digoxin, and markedly weakened the synergy of the valproate + digoxin combination. These findings indicate a significant contribution of GABA_A-benzodiazepine-sensitive mechanisms to the protective effects of the studied medicines. The interactions are likely pharmacodynamic rather than pharmacokinetic in nature.

Conclusions. The results not only demonstrate the role of benzodiazepine (GABA_A-receptor) mechanisms in mediating the anticonvulsant effects of valproate and its atypical adjuvant digoxin but also substantiate the relevance of exploring the benzodiazepine-sensitive component as a distinct mechanism in the action of antiepileptic drugs.

Keywords: digoxin, valproate, adjuvant, flumazenil, anticonvulsant effect, pentylenetetrazole-induced seizures.

Перелік бібліографічних посилань

1. Elkommos S., Mula M. Current and future pharmacotherapy options for drug-resistant epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2022. Vol. 23. P. 2023-2034. DOI:10.1080/14656566.2022.2128670.
2. Perucca E., Perucca P., White H. S., Wirrell E. C. Drug resistance in epilepsy. *Lancet Neurology*. 2023. Vol. 22. P. 723-734. DOI:10.1016/S1474-4422(23)00151-5.
3. Цивунін В. В. Вивчення впливу дарбуфелону на антиконвульсивний потенціал класичних протиепілептичних засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2024. № 6. С. 73-83. DOI:10.32352/0367-3057.6.24.06.
4. Funck V. R., Ribeiro L. R., Pereira L. M., et al. Contrasting effects of Na⁺, K⁺-ATPase activation on seizure activity in acute versus chronic models. *Neuroscience*. 2015. Vol. 298. P. 171-179. DOI:10.1016/j.neuroscience.2015.04.031.
5. Dhir A. An update of cyclooxygenase (COX)-inhibitors in epilepsy disorders. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2019. Vol. 28. P. 191-205. DOI:10.1080/13543784.2019.1557147.
6. Sanz P., Rubio T., Garcia-Gimeno M. A. Neuroinflammation and Epilepsy: From Pathophysiology to Therapies Based on Repurposing Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, No. 8. Article 4161. DOI:10.3390/ijms25084161.
7. Pawlik M. J., Miziak B., Walczak A., et al. Selected Molecular Targets for Antiepileptogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. Article 9737. DOI:10.3390/ijms22189737.
8. 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. Vol. 167. Article 106465. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2020.106465.
9. Tsyvunin V., Shtrygol S., Mishchenko M., Shtrygol D. Digoxin at sub-cardiotonic dose modulates the anticonvulsive potential of valproate, levetiracetam and topiramate in experimental primary generalized seizures. *Ceska a Slovenska farmacie*. 2022. Vol. 71, No. 2. P. 78-88.
10. Цивунін В. В., Штриголь С. Ю., Горбач Т. В. 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. DOI:10.33250/17.04.227.
11. Zhu S., Sridhar A., Teng J., et al. Structural and dynamic mechanisms of GABAA receptor modulators with opposing activities. *Nature Communications*. 2022. Vol. 13. Article 4582. DOI:10.1038/s41467-022-32212-4.
12. Monteiro Á. B., Alves A. F., Ribeiro Portela A. C., et al. Pentylenetetrazole: A review. *Neurochemistry International*. 2024. Vol. 180. Article 105841. DOI:10.1016/j.neuint.2024.105841.
13. Löscher W., Hönack D. Effects of the non-NMDA antagonists NBQX and the 2,3-benzodiazepine GYKI 52466 on different seizure types in mice: comparison with diazepam and interactions with flumazenil. *British Journal of Pharmacology*. 1994. Vol. 113, No. 4. P. 1349-1357. DOI:10.1111/j.1476-5381.1994.tb17146.x.
14. Wang N., Liu R., Wang S., et al. High-dose benzodiazepines positively modulate GABAA receptors via a flumazenil-insensitive mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No. 1. Article 42. DOI:10.3390/ijms22010042.
15. Rathouská J., Kubová H., Mares P., Vorlíček J. Anticonvulsant activity of flumazenil in rats during ontogenetic development. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1993. Vol. 44, No. 3. P. 581-586. DOI:10.1016/0091-3057(93)90170-X.
16. Alquier T., Christian-Hinman C. A., Alfonso J., Færgeman N. J. From benzodiazepines to fatty acids and beyond: revisiting the role of ACBP/DBI. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2021. Vol. 32, No. 11. P. 890-903. DOI:10.1016/j.tem.2021.08.009.
17. Rommelspacher H. Beta-carbolines as endogenous inverse agonists at benzodiazepine receptors. *Progress in Brain Research*. 1990. Vol. 84. P. 81-102. DOI:10.1016/S0079-6123(08)61602-5.
18. Tonon M. C., Vaudry H., Goncharov N. P., et al. Endozepines: structure, localization, and actions on GABA-A receptors. *Frontiers in Endocrinology*. 2020. Vol. 11. Article 630429. DOI:10.3389/fendo.2020.630429.
19. Preston C. L., ed. Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management. London: Pharmaceutical Press. 2019. 2048 p.
20. Brunton L. L., Knollmann B. C., ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw Hill. 2022. 1664 p.

References

1. Elkommos S, Mula M. Current and future pharmacotherapy options for drug-resistant epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23:2023-34. DOI:10.1080/14656566.2022.2128670.
2. Perucca E, Perucca P, White HS, Wirrell EC. Drug resistance in epilepsy. *Lancet Neurol*. 2023;22:723-34. DOI:10.1016/S1474-4422(23)00151-5.
3. Tsyvunin VV. Vyvchennya vplyvu darbufelonu na antykonvulsivnyy potentsial klasychnykh protyepileptichnykh zasobiv [Study of the effect of darbufelone on the anticonvulsant potential of classical antiepileptic drugs]. *Farm Zh*. 2024;(6):73-83. DOI:10.32352/0367-3057.6.24.06 [in Ukrainian].
4. Funck VR, Ribeiro LR, Pereira LM, et al. Contrasting effects of Na⁺, K⁺-ATPase activation on seizure activity in acute versus chronic models. *Neuroscience*. 2015;298:171-9. DOI:10.1016/j.neuroscience.2015.04.031.
5. Dhir A. An update of cyclooxygenase (COX)-inhibitors in epilepsy disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28:191-205. DOI:10.1080/13543784.2019.1557147.
6. Sanz P, Rubio T, Garcia-Gimeno MA. Neuroinflammation and Epilepsy: From Pathophysiology to Therapies Based on Repurposing Drugs. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4161. DOI:10.3390/ijms25084161.
7. Pawlik MJ, Miziak B, Walczak A, et al. Selected Molecular Targets for Antiepileptogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:9737. DOI:10.3390/ijms22189737.
8. 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 Res*. 2020;167:106465. DOI:10.1016/j.eplepsyres.2020.106465.
9. Tsyvunin V, Shtrygol S, Mishchenko M, Shtrygol D. Digoxin at sub-cardiotonic dose modulates the anticonvulsive

- potential of valproate, levetiracetam and topiramate in experimental primary generalized seizures. *Ceska Slov Farm.* 2022;71(2):78-88.
10. Tsyvunin VV, Shtrigol SYU, Gorbach TV. Effect of digoxin, sodium valproate, their combination and celecoxib on neuroactive amino acids content and cerebral Na⁺, K⁺-ATPase activity in pentylenetetrazole-kindled mice. *Pharmacology and Drug Toxicology.* 2023;17(4):227-39. DOI:10.33250/17.04.227 [in Ukrainian].
 11. Zhu S, Sridhar A, Teng J, et al. Structural and dynamic mechanisms of GABAA receptor modulators with opposing activities. *Nat Commun.* 2022;13:4582. DOI:10.1038/s41467-022-32212-4.
 12. Monteiro AB, Alves AF, Ribeiro Portela AC, et al. Pentylenetetrazole: A review. *Neurochem Int.* 2024;180:105841. DOI:10.1016/j.neuint.2024.105841.
 13. Löscher W, Hönack D. Effects of the non-NMDA antagonists NBQX and the 2,3-benzodiazepine GYKI 52466 on different seizure types in mice: comparison with diazepam and interactions with flumazenil. *Br J Pharmacol.* 1994;113(4):1349-57. DOI:10.1111/j.1476-5381.1994.tb17146.x.
 14. Wang N, Liu R, Wang S, et al. High-dose benzodiazepines positively modulate GABAA receptors via a flumazenil-insensitive mechanism. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):42. DOI:10.3390/ijms22010042.
 15. Rathouská J, Kubová H, Mares P, Vorlíček J. Anticonvulsant activity of flumazenil in rats during ontogenetic development. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993;44(3):581-6. DOI:10.1016/0091-3057(93)90170-X.
 16. Alquier T, Christian-Hinman CA, Alfonso J, Færgeman NJ. From benzodiazepines to fatty acids and beyond: revisiting the role of ACBP/DBI. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(11):890-903. DOI:10.1016/j.tem.2021.08.009.
 17. Rommelspacher H. Beta-carbolines as endogenous inverse agonists at benzodiazepine receptors. *Prog Brain Res.* 1990;84:81-102. DOI:10.1016/S0079-6123(08)61602-5.
 18. Tonon MC, et al. Endozepines: structure, localization, and actions on GABA-A receptors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:630429. DOI:10.3389/fendo.2020.630429.
 19. Preston CL, editor. *Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management.* 12th ed. London: Pharmaceutical Press; 2019. 2048 p.
 20. Brunton LL, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 14th ed. New York: McGraw Hill; 2022. 1664 p.

Відомості про автора

Цивунін В. В. – кандидат фармацевтичних наук, докторант кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна. E-mail: tsyvunin-vad@ukr.net. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2980-5035>.

Information about the author

Tsyvunin V. V. – PhD (Pharmacy), Postdoctoral Fellow, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: tsyvunin-vad@ukr.net. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2980-5035>.