

Antikonvulzivní biotargety digoxinu: studie in silico a ověření in vivo

Vadym Tsyvunin¹, Hanna Severina², Sergii Shtrygol'¹, Victoriya Georgiyants², Diana Shtrygol'³

¹ Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Ukraine

² Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Ukraine

³ Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Jednou ze slibných možností, jak zvládnout multirezistentní epilepsii, může být kromě tradičních antiepileptik (AED) také použití léků z jiných farmakologických skupin - tzv. "neantiepileptik". Mezi takovými léky si zvláštní pozornost zaslouží srdeční glykosid digoxin. Bylo zjištěno, že subkardiotonické dávky digoxinu vykazují jednak vlastní antikonvulzivní účinek, jednak se ukázalo, že zvyšují antikonvulzivní potenciál klasických AED. Mechanismy tohoto účinku a pravděpodobné mozkové biotargety, s nimiž mohou tyto vlastnosti digoxinu souviset, však zůstávají zcela neznámé. Bylo provedeno molekulární dokování digoxinu k následujícím cerebrálním biotargetům: GABAAR, GlyR, mGluR5, AMPAR, hBCATc, mGlu8R, NMDA-GluN1, KCNQ2, COX-1 a COX-2. Pro potvrzení výsledků in silico byly provedeny farmakologické studie in vivo v podmínkách akutních záchvatů vyvolaných bikukulinem a pentylenetetrazolem u myši. Bylo zjištěno, že digoxin vykazuje vysokou afinitu ke GABAergním biotargetům a identickou afinitu jako retigabin k napětově řízeným draslíkovým kanálům KCNQ2 in silico. Výsledky in vivo plně potvrzují molekulárním dokováním zjištěné GABAergní vlastnosti srdečního glykosidu: digoxin poskytuje silnou antikonvulzivní aktivitu na modelu akutních primárně generalizovaných záchvatů vyvolaných bikukulinem a mírný antikonvulzivní účinek při pentylenetetrazolovém rozněcování. Zároveň byla odhalena schopnost digoxinu maximálně zvýšit antikonvulzivní potenciál valproátu sodného. Bylo tedy prokázáno, že antikonvulzivní vlastnosti digoxinu s největší pravděpodobností souvisejí se schopností zvyšovat inhibiční vlastnosti GABA a GABAergních látek.

Klíčová slova: digoxin, antikonvulzivní aktivita, molekulární cíle, dokování, experimentální záchvaty.

Anticonvulsant biotargets of digoxin: in silico study and in vivo verification

One of the promising ways to control multidrug-resistant epilepsy may be to use, in addition to traditional antiepileptic drugs (AEDs), medicines from other pharmacological groups – the so-called „non-antiepileptic” drugs. Among such drugs, the cardiac glycoside digoxin deserves special attention. It was established that sub-cardiotonic doses of digoxin exhibit both their own anticonvulsant effect and have been shown to enhance the anticonvulsant potential of classical AEDs. However, the mechanisms of this action and the probable cerebral biotargets with which these properties of digoxin may be associated, remain completely unknown. Molecular docking of digoxin to the following cerebral biotargets was performed: GABAAR, GlyR, mGluR5, AMPAR, hBCATc, mGlu8R, NMDA-GluN1, KCNQ2, COX-1 and COX-2. To confirm the in silico results in vivo pharmacological studies under conditions of acute bicuculline-induced seizures and pentylenetetrazole kindling in mice have been carried out. It was established that digoxin shows high affinity to GABAergic biotargets and an identical to retigabine affinity to voltage-gated potassium channels KCNQ2 in silico. In vivo results fully confirm the established by molecular docking GABAergic properties of the cardiac glycoside: digoxin provides a potent anticonvulsant activity on the model of acute primary generalized bicuculline-induced seizures and a moderate anticonvulsant effect under pentylenetetrazole kindling. At the same time, the ability of digoxin to maximally enhance the anticonvulsant potential of sodium valproate has been revealed. Thus, it has been proven that the anticonvulsant properties of digoxin are most likely related to the ability to enhance the inhibitory properties of GABA and GABAergic agents.

Keywords: digoxin, anticonvulsant activity, molecular targets, docking, experimental seizures

Přijato: 6. červen 2025; Zveřejněno: 18. červen 2025

Koupit PDF - 60 Kč
bude odemčeno 18.6.2026

Reference

1. Perucca E, Perucca P, White HS, et al. Drug resistance in epilepsy. *Lancet Neurol.* 2023;22:723-734. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
2. Łukawski K, Czuczwar SJ. Emerging therapeutic targets for epilepsy: preclinical insights. *Expert Opin Ther Targets.* 2022;26:193-206. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
3. Dhir A. An update of cyclooxygenase (COX)-inhibitors in epilepsy disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28:191-205. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
4. Tsyvunin V, Shtrygol S, Havrylov I, et al. SGLT-2 inhibitors as potential anticonvulsants: empagliflozin, but not dapagliflozin, renders a pronounced effect and potentiates the sodium valproate activity in pentylenetetrazole-induced seizures. *Sci Pharm Sci.* 2022;39:83-90. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#)
5. Freitas ML, Oliveira CV, Mello FK, et al. Na⁺, K⁺-ATPase Activating Antibody Displays in vitro and in vivo Beneficial Effects in the Pilocarpine Model of Epilepsy. *Neurosci.* 2018;377:98-104. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
6. Pawlik MJ, Miziak B, Walczak A, et al. Selected Molecular Targets for Antiepileptogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:9737. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
7. Tsyvunin V, Shtrygol S, Mishchenko M, et al. Digoxin at sub-cardiotonic dose modulates the anticonvulsive potential of valproate, levetiracetam and topiramate in experimental primary generalized seizures. *Ceska Slov Farm.* 2022;71:78-88. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#)
8. Tsyvunin VV, Shtrygol SY, 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. *Pharmacol Drug Toxicol.* 2023;17:227-239. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#)
9. Tsyvunin V, Shtrygol S, Mishchenko M, et al. Effect of digoxin, sodium valproate, and celecoxib on the cerebral cyclooxygenase pathway and neuron-specific enolase under the pentylenetetrazole-induced kindling in mice. *Ceska Slov Farm.* 2023;72:172-183. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#)
10. Baber JC, Thompson DC, Cross JB, et al. GARD: a generally applicable replacement for RMSD. *J Chem Inf Model.* 2009;49:1889-1900. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
11. Krasovska N, Berest G, Belenichev I, et al. 5+1-Heterocyclization as preparative approach for carboxy-containing triazolo[1,5-c]quinazolines with anti-inflammatory activity. *Eur J Med Chem.* 2024;266:116137. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
12. Johnston GA. Advantages of an antagonist: bicuculline and other GABA antagonists. *Br J Pharmacol.* 2013;169:328-336. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
13. Reddy DS, Vadassery A, Ramakrishnan S, et al. Kindling Models of Epileptogenesis for Developing Disease-Modifying Drugs for Epilepsy. *Curr Protoc.* 2024;4:e70020. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
14. Miller P, Scott S, Masiulis S, et al. Structural basis for GABAA receptor potentiation by neurosteroids. *Nat Struct Mol Biol.* 2017;24:986-992. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
15. Miziak B, Chrościńska-Krawczyk M, Czuczwar SJ. Neurosteroids and Seizure Activity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:541802. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
16. Gao K, Lin Z, Wen S, et al. Potassium channels and epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2022;146:699-707. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
17. Graziano B, Wang L, White OR, et al. Glial KCNQ K⁺ channels control neuronal output by regulating GABA release from glia in *C. elegans*. *Neuron.* 2024;112:1832-1847. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
18. Tsyvunin VV, Shtrygol SY, Shtrygol DV, et al. Anticonvulsive potential of cardiac glycosides under conditions of pentylenetetrazole-induced seizures in mice: comparative study. *Acta Med Leopold.* 2021;27:63-69. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#)
19. Sanz P, Rubio T, Garcia-Gimeno MA. Neuroinflammation and Epilepsy: From Pathophysiology to Therapies Based on Repurposing Drugs. *Int J Mol Sci.* 2024;25:4161. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)
20. Yu C, Deng XJ, Xu D. Microglia in epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2023;185:106249. [doi>Přejít k původnímu zdroji...](#) [Pub MedPřejít na PubMed...](#)