

Pregledni članek / Review article

TRDOVRATNA EPILEPSIJA IN NOVA PROTIEPILEPTIČNA ZDRAVILA

REFRACTORY EPILEPSY AND NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS

J. Oražem, N. Župančič, M. Perković Benedik, N. Krajnc, I. M. Ravnik

Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

IZVLEČEK

Klasična protiepileptična zdravila, ki so jih prepoznali naključno oziroma z uporabo presejalnih testov na prediktivnih živalskih modelih, niso omogočila življenja brez napadov vsem bolnikom s trdovratno epilepsijo. Vsako novo protiepileptično zdravilo na trgu tako predstavlja novo orodje v boju proti epileptičnim napadom pri teh bolnikih. Iskanje učinkovin, ki bi lahko predstavljale nova protiepileptična zdravila, se je z leti premaknilo vse bolj na molekularno raven. Na ta način so odkrili nove celične tarče njihovega delovanja. Na trg so v zadnjih letih prišla številna zdravila, ki so izpeljanke že znanih protiepileptičnih zdravil, pa tudi povsem nove učinkovine. Njihovo uporabo bolnikom v Sloveniji omogočamo na različne načine.

Ključne besede: trdovratna epilepsija, protiepileptična zdravila, epileptogeneza.

ABSTRACT

Classical antiepileptic drugs, which were identified serendipitously or by using screening tests in predictive animal models, did not enable all patients with refractory epilepsy to live without seizures. Each new antiepileptic drug on the market therefore represents a new tool in the battle against epileptic seizures in these patients. The search for substances, which could represent new antiepileptic drugs, has in recent years moved more and more towards the molecular level. New cell targets for their actions were discovered in this way. A number of new drugs have come onto the market in recent years, some derivatives of known antiepileptic drugs and some completely new substances. Their use in patients in Slovenia is enabled in different ways.

Key words: refractory epilepsy, antiepileptic drugs, epileptogenesis.

UVOD

Enostavne definicije pojma za »trdovratno/refraktorno/farmakorezistentno epilepsijo« ni, vemo pa, da je verjetnost, da bi preprečili nadaljnje pojavljanje epileptičnih napadov pri bolnikih, pri katerih dve ustrezno izbrani protiepileptični zdravili (PEZ) (glede na vrsto napada/napadov/sindroma) nista bili uspešni, z nadaljnjim prilagajanjem terapevtske sheme zelo majhna. Kljub temu vsako novo zdravilo za

te bolnike pomeni novo upanje. Dve nedavno objavljeni neodvisni študiji sta dokazali, da je tudi pri bolnikih, pri katerih številna zdravila niso bila uspešna, možno doseči popoln nadzor nad epileptičnimi napadi (1, 2).

Da bi nova učinkovina lahko postala uspešno protiepileptično zdravilo, mora izpolnjevati vsaj eno od sledečih meril (3):

- večja učinkovitost pri zdravljenju neodzivne epi-

- lepsije v primerjavi z že obstoječimi PEZ;
- zmožnost, da prepreči oziroma odloži nastanek epilepsije (epileptogenezo) in/ali sposobnost modifikacije bolezni;
- široka uporabnost pri neepileptičnih obolenjih živčevja;
- manj stranskih učinkov in/ali boljše prenašanje od že obstoječih PEZ;
- izboljšana in poenostavljena uporaba (hitra titracija, linearna farmakokinetika, odsotnost interakcij, manjše potrebno število dnevni odmerkov).

Po letu 1993 so prišle na trg številne učinkovine za zdravljenje epilepsije. V grobem jih lahko razdelimo v dve skupini. V prvo uvrščamo zdravila, ki so izpeljanke že obstoječih učinkovin (t.i. PEZ druge oziroma tretje generacije) z boljšim učinkom, varnostnim profilom ali prenosljivostjo. V drugi skupini so učinkovine s povsem novimi kemičnimi strukturami in potencialno novim mehanizmom delovanja (3).

NOVO ODKRITE MOLEKULARNE TARČE PEZ

Za razumevanje delovanja PEZ je potrebno poznavanje patofizioloških mehanizmov nastanka epileptičnih napadov (iktogeneze) in razvoja epilepsije (epileptogeneze), ki so kompleksni in še vedno predmet številnih raziskav in razpravljanj.

V grobem delovanje večine klasičnih PEZ sloni na povečanju inhibitorne nevrottransmisije receptorjev GABA oziroma zmanjšanju ekscitatorne glutamini-nergične nevrottransmisije preko vpliva na napetostne natrijeve oziroma napetostne kalcijeve kanalčke (4). V začetku so jih odkrili naključno, kasneje pa je strategija njihovega prepoznavanja temeljila na presejalnem testiranju z dvema prediktivnima živalskima modeloma – modelom podgane po maksimalnem elektrošoku ter modelom podgane po subkutanem vbrizganju pentilentetrazola. Njun natančen opis presega okvirje pričujočega besedila, v osnovi pa so z njima odkrili sposobnost prekinjanja akutnega kliničnega epileptičnega napada oziroma elektrofiziološke epileptiformne aktivnosti (3).

Leta 1993 so ugotovili, da se gabapentin (v osnovi

razvit kot strukturni analog GABA) z visoko afiniteto veže na mesto na nevronske membrani, ki so ga kasneje opredelili kot protein alfa2delta – del napetostnega kalcijevega kanalčka, ki ni v povezavi z receptorjema GABA-A in GABA-B (5). To je pomenilo prelomnico pri nadaljnjem iskanju potencialnih tarč delovanja PEZ z molekularnimi pristopi. Na ta način se je bolje opredelilo tudi delovanje že prej znanih PEZ. Poleg proteina alfa2delta sta dve najbolj raziskani tarči novih PEZ sinaptični vezikularni protein 2A (SV2A), ki naj bi sodeloval pri eksocitozi vezikul, napolnjenih z nevrottransmiterji in je mesto delovanja levetiracetama, ter tip M kalijevih kanalčkov, na katere deluje potencialno novo PEZ retigabin, in sicer s pozitivnim vplivom na tok M kalijevih ionov (z redukcijo praga za aktivacijo kanalčkov), ki deluje zaščitno pred epileptičnimi napadi (6).

V procesu raziskovanja mehanizmov epileptogeneze preko študije okvar možganov, ki so nastale zaradi cerebrovaskularnega infarkta, epileptičnega statusa, encefalitisa ali hude poškodbe, postaja vse bolj jasno, da vnetni posredniki igrajo pomembno vlogo, tako preko vpliva na nevrone, kot tudi preko vpliva na funkcijo astrocitov. Poleg tega je na primer dokazano, da je interleukin-1beta sposoben aktivirati transkripcijo genov, ki povzročijo modifikacijo ionskih kanalčkov in na ta način omogočijo trajno povečano vzdražnost nevronov – epileptogenezo (3, 7). Zdravila, ki bi vplivala na vnetne procese, bi lahko imela pomemben vpliv tako na akutno pojavljanje napadov, kot na razvoj epilepsije npr. po ishemični poškodbi možganov.

V kliniki se sicer imunoterapija v protiepileptične namene uporablja že dlje, na primer pri Rasmusenovem encefalitisu (8). V zadnjem desetletju so prepoznali protitelesa proti receptorjem oziroma ionskim kanalčkom na membranah celic centralnega živčnega sistema, ki lahko povzročajo izrazito na zdravila odporne epileptične encefalopatije, ki se prav tako odzovejo na imunoterapijo (9).

Kot primer možnosti genskega zdravljenja epilepsije se raziskuje vpliv na migracijske motnje. Na živalskem modelu odrasle podgane s subkortikalno traktasto heterotopijo, se je s ponovnim izražanjem na X vezanega gena za *doublecortin (DCX)* zmanjšala

tako malformacija kot tudi nagnjenost k epileptičnim napadom (3, 10).

Tudi zdravljenje z zarodnimi celicami nakazuje revolucionarne rezultate – transplantirani prekurzorji inhibitornih kortikalnih in hipokampalnih interneuronov, ki izhajajo iz medialne ganglionične eminenca, so sposobni migracije, integracije in povečanja inhibitorne nevrotransmisije v nevronske omrežjih na odraslih živalskih modelih (3, 11, 12).

NOVA PEZ, IZPELJANA IZ ŽE POZNANIH UČINKOVIN

Okskarbazepin (Karbox ®, Trileptal ®) in eslikarbazepin acetat

Okskarbazepin (OXC) je strukturni derivat karbamazepina s ketonom na mestu ogljikovo-ogljikove dvojne vezi na dibenzazepinskem obroču. Ta sprememba zmanjša obremenitev jeter pri metaboliziranju zdravila ter preprečuje resne oblike anemije in agranulocitoze, ki jih včasih vidimo v povezavi s karbamazepinom. Sicer je mehanizem delovanja enak, tj. stabilizacija inaktiviranega stanja napetostnih natrijevih kanalčkov, in se tudi uporablja za zdravljenje enake vrste epilepsij (13).

Eslikarbazepin acetat (ESL) je prekurzor (S)-likarbazepina, ki je monohidroksil derivat (MHD) in aktivna entiteta okskarbazepina. Za razliko od okskarbazepina, ki se metabolizira tako v (S)-likarbazepin (80 %) in (R)-likarbazepin (20 %), se ESL metabolizira izključno v (S)-likarbazepin, čemur sledi minimalna kiralna inverzija (z oksidacijo v OXC) v obliko (R). Biorazpoložljivost po oralnem zaužitju ESL je tako za 16 % večja, kot po zaužitju enake količine OXC (14). Pozitivni rezultati glede učinkovitosti v kliničnih študijah II. in III. faze ter nizka incidenca izpuščajev (1 %), hiponatremije (manj kot 1 %) v povezavi z odsotnostjo stranskih učinkov, ki so posledica nenadnega povečanja koncentracije OXC v krvi, in možnost odmerjanja enkrat dnevno, nakazujejo precejšnjo superiornost ESL v primerjavi z učinkovinama starejše generacije. Aprila 2009 je Evropska agencija za zdravila odobrila ESL za uporabo kot dodatno zdravilo za odrasle z žariščnimi napadi (15, 16, 17).

Levetiracetam (Keppra ®) in brivaracetam

Učinkovini spadata v skupino pirolidonskih derivatov. Izhajata iz piracetama, ki ga je v poznih 60. letih razvil C.E. Giurgea in ga poimenoval kot »nootropični«, kar naj bi opisovalo njegov vpliv na izboljšanje sposobnosti učenja in spomina (18).

Levetiracetam je neuspešno prestal oba klasična presejalna testa na živalskih modelih. Izkazal pa je sposobnost potentne supresije napadov pri živalih, pri katerih so z netenjem (angl. *kindling*) sprožili dolgoročno potenciacijo ekscitatornega sinaptičnega prenosa, in pri genetsko spremenjenih živalih. To izrazito selektivno delovanje levetiracetama na »epileptičnih« živalih v primerjavi z »zdravimi« je glavno, kar ga ločuje od drugih PEZ (19). Številne elektrofiziološke študije so nato na različnih eksperimentalnih modelih pokazale selektivno delovanje levetiracetama na abnormne vzorce nevronske aktivnosti, ki ne vključuje konvencionalne interakcije s tradicionalnimi tarčami PEZ. Mehanizem delovanja so pojasnili leta 2004. Leveteracetam se veže na sinaptični vezikularni protein 2A (SV2A). Ta je najverjetneje povezan z uravnavanjem eksocitoze veziklov napolnjenih z nevrotransmiterji (20). Študije so pokazale učinkovitost levetiracetama kot monoterapije ali dodatnega zdravljenja za generalizirane in žariščne otroške epilepsije in za nekatere specifične sindrome. Lahko je dragoceno terapevtsko orodje za otroke z trdovratno epilepsijo. Poročana prenosljivost in varnostni profil sta ugodna. Med stranskimi učinki se vedenjske spremembe in psihoični odzivi pogosteje pojavljajo pri otrocih, mlajših od 4 let. Pokažejo se hitro, lahko že med uvajanjem zdravila, in pogosto izzvenijo. Učinki so bili ob prekinitvi uporabe vedno reverzibilni (21).

Ko so odkrili vezavno mesto levetiracetama, se je pričelo presejanje več kot 12.000 učinkovin za vezavno afiniteto do SV2A. Na ta način so odkrili brivaracetam (22). Je (4R)-propil derivat levetiracetama. Ima 10-krat večjo vezavno afiniteto do SV2A, obenem pa inhibira tudi napetostne natrijeve kanalčke. Na živalskih modelih so dokazali močno funkcionalno povezanost med antikonvulzivnim potencialom in vezavno afiniteto do SV2A (23). Širši antikonvulzivni profil in boljša potentnost na živalskih modelih sta se prevedla v odmerke, ki

so bili v kliničnih testiranjih II. in III. faze več kot 10-krat nižji od levetiracetama. Aprila 2009 so bili objavljeni rezultati dveh študij III. faze, od katerih je le eni uspelo dokazati učinkovitost brivaracetama (24). Ima status sirotnega zdravila za razvoj za zdravljenje progresivnih in simptomatskih miokloničnih napadov (25).

Izpeljanke valproata

Valproat je klasično PEZ, ki ga predpisujemo zelo pogosto in ima številne mehanizme delovanja in širokospektralni učinek. Njegovo uporabo omejujeta dva redka, vendar potencialno življenje ogrožujoča stranska učinka – teratogenost in hepatotoksičnost. Iskanje učinkovin, ki bi postale druga generacija valproata, poteka v smeri izogibanja tema dvema učinkoma.

Ugotovili so, da je teratogenost valproata posledica karboksilne kisline in razvejivte starševske spojine. V ta namen so sintetizirali amida konstitucionalnih izomer valproata – propilizopropil acetamid in valnoktamid. Sta potentnejša od valproata, a ne teratogena. Trenutno sta v fazi predkliničnega testiranja oziroma v fazi začetnih kliničnih študij (26).

Hepatotoksičnost valproata je posledica metabolita s terminalno dvojno vezjo. 2,2,3,3-tetrametilciklopropilkarboksilna kislina (TMCA) je ciklopropilni analog valproata z dvema kvartarnima ogljikovima atomoma na položaju beta karboksilne skupine. Posledično se TMCA ne more preoblikovati v hepatotoksični metabolit s terminalno dvojno vezjo. Zaenkrat TMCA nakazuje šibko antikonvulzivno delovanje pri glodalcih (27). Za razliko od nje sta amida TMCA antikonvulzivno učinkovitejša in imata boljši varnosti profil od valproata (26).

V kliničnih študijah najbolj napredovalo potencialno zdravilo druge generacije valproata je valrocedim, ki je konjugacijski produkt valproata in glicinamida. Sintetizirali so ga, da bi izboljšali možgansko penetracijo glicinskega derivata in da bi glicinamid uporabili za biotransformacijo glicina v znan metabolit valproata – valproil glicin. Študije so pokazale učinkovitost pri zdravljenju epilepsije, ovira za njegov razvoj pa je zlasti potencialna teratogenost (26).

NOVA PEZ Z DOSLEJ NEPOZNANO STRUKTURO

Gabapentin (Neurontin®) in pregabalin (Lyrica®)

Gabapentin so sicer sintetizirali kot strukturni analog GABA, vendar pa ne deluje na enake receptorje. Antikonvulzivno delovanje naj bi bilo posledica vezave na podenoti alfa2delta 1 in 2 napetostnega kalcijevega kanalčka (28). Registriran je kot dodatno zdravilo pri žariščnih epileptičnih napadih (29), ob tem pa tudi za uporabo pri diabetični nevropatiji in poherpetični nevralgiji pri odraslih.

Pregabalin so sintetizirali kot močnejšo inačico gabapentina (30) in je ob omenjenih zgornjih indikacijah prvo zdravilo, ki ga ameriška agencija *Food and Drug Administration* odobrila za zdravljenje fibromialgije. Obe zdravili se v širokem spektru uporabljata tudi v psihiatrični stroki – njuna sposobnost stabilizacije razpoloženja je včasih pomemben dejavnik pri odločanju za njuno uporabo pri bolnikih z epilepsijo. Najpogosteje opisovana stranska učinka sta zaspanost in omotičnost (31).

Vigabatrin (Sabril®)

Je še eden izmed analogov GABA, ki ni receptorški agonist, ampak nepovratni inhibitor encima GABA transaminaze, ki je odgovoren za katabolizem GABA. V otroški epileptologiji ga poznamo predvsem kot zdravilo prve izbire za zdravljenje infantilnih spazmov, zlasti pri otrocih, kjer so spazmi simptomatski, npr. pri tuberozni sklerozi (32). Tudi sicer je učinkovito zdravilo za zdravljenje žariščnih epileptičnih napadov (33, 34, 35). Njegova uporaba je nekoliko občutljiva zlasti zaradi enega stranskega učinka – zmožnosti povzročitve koncentričnega zoženja vidnega polja. To je običajno blago in asimptomatsko, je pa nepopravljivo. Zato morajo vsi bolniki, ki jih zdravimo z vigabatrinom, opravljati redne oftalmološke preglede (36).

Tiagabin (Gabitril®)

Tiagabin hidroklorid, derivat nipekolične kisline, spada med učinkovine, ki vplivajo na aktivnost GABA v možganih preko selektivne inhibicije transporterja GABA GAT1, ki je odgovoren za po-

novni privzem GABA v nevrone in celice glije. Je učinkovito zdravilo in ima linearno ter predvidljivo farmakokinetiko (37). Uporabljamo ga kot dodatno zdravilo za zdravljenje žariščnih napadov, lahko pa ga uporabljamo tudi v monoterapiji pri bolnikih z neodzivno žariščno epilepsijo (38). Nima negativnih učinkov na kognitivne procese, najpogosteje pa se kot stranski učinki omenjajo astenija, nervoznost, omotičnost in zaspanost (39).

Stiripentol (Diacomit ®)

Kemično spada v skupino aromatskih alkoholov. Deluje z povečanjem transmisije GABA podobno kot barbiturati, saj podaljša trajanje odprtosti receptorjev GABA-A (je njihov pozitiven alosterični modulator) (40). Medtem ko so rezultati študij glede njegove učinkovitosti pri odraslih razočarali, so omejeni poskusi na otrocih pokazali njegovo specifično učinkovitost pri zdravljenju hude mioklonične epilepsije v otroštvu (sindroma Dravet) v kombinaciji s klobazamom. Na podlagi tega je stiripentol v Evropi dobil status sirotnega zdravila za zdravljenje sindroma Dravet (25). Obstajajo tudi dokazi o njegovi uporabnosti pri zdravljenju rezistentnih žariščnih napadov pri otrocih. Zaradi številnih medsebojnih učinkov z drugimi zdravili, moramo odmerke zdravil, s katerimi ga uporabljamo v kombinaciji, posebej skrbno prilagoditi (41).

Topiramamat (Topamax ®)

Je učinkovina, ki ima za PEZ neznačilno strukturo. Gre namreč za monosaharid, substituiran s sulfamatom, ki je soroden fruktozi. Ima kompleksen mehanizem delovanja – ojača GABA aktivirane kloridne kanalčke, inhibira ekscitatorno nevrottransmisijo preko vpliva na kainatne receptorje in receptorje AMPA, je blokator napetostnih natrijevih kanalčkov ter inhibitor karbonske anhidraze (42). Učinkovit je kot dodatno zdravilo za zdravljenje žariščnih in generaliziranih tonično-kloničnih krčev pri otrocih, zelo uspešen pri preprečevanju napadov s padci pri bolnikih z Lennox-Gastautovim sindromom. Uporabljamo ga tudi za zmanjševanje števila napadov pri trdovratnem Westovem sindromu. Njegovo uporabo omejujejo zlasti včasih nesprejemljivi vedenjski in kognitivni stranski učinki (43).

Zonisamid (Zonegran ®)

Je sulfonamidno in širokospektralno PEZ. V Evropi je registriran za dodatno zdravljenje žariščnih napadov, sicer pa z multiplimi mehanizmi delovanja (blokada repetitivnega proženja napetostnih natrijevih kanalčkov, zmanjšanje pretoka skozi kalcijeve kanalčke tipa T, inhibicija karbonske anhidraze, alosterična vezava na receptorje GABA) učinkuje tako na žariščne kot tudi na generalizirane epilepsije. Še posebej je na tem mestu potrebno omeniti njegovo uporabnost pri zdravljenju napadov v sklopu progresivnih miokloničnih epilepsij, Lennox-Gastautovega sindroma in infantilnih spazmov (44, 45, 46). Ima ugodne farmakokinetične lastnosti, študije pa kažejo, da ga bolniki dobro prenašajo. Stranski učinki so večinoma blagi (zaspanost, omotičnost, utrudljivost) in jih lahko zelo omilimo s počasno titracijo (47).

Felbamat (Taloxa ®) in karisbamat

Felbamat, 2-fenil-1,3-propandiol dikarbamat, protiepileptično deluje tako, da inhibira vezavo glicina na receptor NMDA (48). Je učinkovito zdravilo za zdravljenje otrok z neodzivno epilepsijo, vključno z Lennox-Gastautovim sindromom in Doosejevim sindromom (mioklonično-astatična epilepsija) (49). Že po registraciji zdravila se je izkazalo, da se pri uporabi felbamata nevarna stranska učinka, aplastična anemija in hepatotoksičnost, pojavljata v večjem številu, kot so nakazovale klinične študije. Med opisanimi primeri hematoloških zapletov sicer ni otrok, mlajših od 13 let. Sicer pa objavljena literatura kaže, da gre za zdravilo z malo stranskimi učinki, ki ga bolniki dobro prenašajo.

Karisbamat je derivat felbamata, ki so ga sintetizirali predvsem zato, da bi se izognili opisanima življenjsko ogrožujočima stranskima učinkoma, ki sta posledica tvorbe toksičnega metabolita atropaldehida. Trenutno se nahaja v kliničnih študijah III. faze za dodatno zdravljenje žariščnih napadov (25).

Rufinamid (Inovelon ®)

Je triazolni derivat, ki ni soroden z vsemi do sedaj poznanimi PEZ. Mehanizem delovanja še raziskujejo, najverjetneje pa podaljša inaktivno stanje natri-

jevih napetostnih kanalčkov, podobno kot številna druga PEZ (25). V Evropi so ga registrirali leta 2007 za dodatno zdravljenje otrok in odraslih z Lennox-Gastautovim sindromom, in sicer po tem, ko je za ta sindrom prejel status sirotnega zdravila. Biorazpoložljivost po njegovem oralnem zaužitju je 60 %, vendar se znatno poveča, če je zaužit skupaj s hrano. Vsekakor njegove farmakodinamske lastnosti odtehtajo farmakokinetične pomanjkljivosti (3). Študije so pokazale, da ga bolniki večinoma dobro prenašajo, največkrat pa kot stranska učinka omenjajo zaspanost in bruhanje. V študijah na otrocih se je pri relativno velikem številu vključenih razvil izpuščaj, kar nakazuje na možnost razvoja preobčutljivostnega sindroma, zato je potreben skrben nadzor bolnikov, ki se s tem zdravilom zdravijo (25).

Lamotrigin (Lamictal®)

Je unikatna, kemično enostavna učinkovina, sestavljena le iz dveh aromatskih obročev (50). Z blokado napetostnih natrijevih kanalčkov preprečuje sproščanje ekscitatornih nevrottransmiterjev, kar pa njegovega širokospektralnega antikonvulzivnega delovanja ne pojasnjuje v celoti. Je učinkovit dodatek pri zdravljenju žariščnih ter primarno in sekundarno generaliziranih tonično-kloničnih napadov pri otrocih, zlasti v sklopu Lennox-Gastautovega sindroma. Njegova uporaba lahko pozitivno vpliva na kognicijo in vedenje. Stranski učinki so primarno nevrološki, gastroenterološki ter dermatološki in so večinoma blagi (z izjemo potencialno resnega kožnega izpuščaja) (51).

Lakosamid (Vimpat®)

Je funkcionalizirana aminokislina, ki spada med učinkovine, ki protiepileptično delujejo tako, da vplivajo na napetostne natrijeve kanalčke. Za razliko od karbamazepina ali lamotrigina pa lakosamid ne stabilizira hitre inaktivacije kanalčkov, temveč ojača njihovo počasno inaktivacijo. S tem vpliva le na nevrone, ki so depolarizirani ali aktivni dlje, kot je značilno za nevrone v centru epileptičnega žarišča. V Evropi so ga odobrili leta 2008 kot dodatno zdravilo za žariščne epileptične napade ter za zdravljenje nevropatske bolečine (3, 25).

NOVA PEZ, KI SO ŠE V KLINIČNIH ŠTUDIJAH

Poleg že opisanega karisbamata so statusu novih PEZ najbliže še štiri učinkovine.

Retigabin

Je zdravilo, ki so ga sintetizirali za vplivanje na novo tarčo protiepileptičnih zdravil v sinapsi – K(V)_{7.2} napetostni kalijev kanalček. Primarna funkcija tega kanalčka je generacija toka M kalijevih ionov, ki omogoča stabilizacijo membranskega potenciala in s tem nadzor nad nevronske vzdražnostjo. Poleg okrepitve aktivnosti kalijevih kanalčkov retigabin potencira tudi inhibitorno nevrottransmisijo preko receptorjev GABA-A. Zgodnje klinične študije so pokazale, da ima ugoden farmakokinetični profil in dobro prenosljivost. Najpogostejši stranski učinki so blaga omotičnost, glavobol, slabost in zaspanost (52). Trenutno je v kliničnih študijah III. faze za zdravljenje žariščnih napadov (25).

Talampanel in perampanel

Učinkovini imata različni strukturi, obe pa imata do sedaj nepoznan mehanizem delovanja. Gre za nekompetitivna antagonist receptorjev AMPA. Glutamatni receptorji AMPA imajo sicer ključno vlogo pri hitri ekscitatorni nevrottransmisiji in s tem pri nastanku akutnih napadov, najverjetneje pa tudi vlogo pri dovzetnosti za epilepsijo po neonatalnih konvulzijah kasneje v življenju (53). Talampanel je v kliničnih študijah II. faze pokazal antikonvulzivno učinkovitost, vendar je bilo tolmačenje rezultatov oteženo zaradi številnih medsebojnih učinkov. V študijah II. faze so bolniki perampanel dobro prenašali. Če bo uspešen tudi v študijah III. faze, v katere so vključeni bolniki z neodzivno žariščno epilepsijo, bo najverjetneje prvi antagonist AMPA, ki bo na voljo na trgu (3).

Ganaksolon

Dokazali so, da nihanje sinteze nevrosteroidov, ki je npr. posledica stresa ali se pojavlja med ovarijskim ciklom, vpliva na povišanje praga za epileptične napade. Poleg tega povečana sinteza nevrosteroidov, ki najverjetneje poteka v celicah glije med epilep-

togenezo, odloži pojav ponavljajočih se spontanih napadov na živalskem modelu epilepsije temporalnega režnja. Učinek naj bi bil posledica okrepljene inhibicije preko receptorja GABA-A (54). Ganakso-lon je nevrosteroid, analog alopregnanolona, ki je trenutno v zaključnih fazah kliničnih študij pri bolnikih z neodzivnimi žariščnimi napadi in pri otrocih z infantilnimi spazmi. Rezultati kažejo na njegovo učinkovitost, dobro prenosljivost in blage do srednje hude stranske učinke, od katerih je najpogostejša zaspanost (55).

SLOVENSKA PERSPEKTIVA

Na slovenskem trgu smo registrirali številna od opisanih novih PEZ, ki so tako dosegljiva v večini lekarn na zeleni recept (vigabatrin, gabapentin, lamotrigin, topiramate, tiagabin, okskarbazepin, levetiracetam, pregabalin). Zdravila, ki pri nas niso registrirana, so bolnikom na voljo po posebnem protokolu, ki omogoča nakup zdravila v tujini z naknadnim povračilom sredstev s strani ZZS. Ureditve sicer ni idealna, ker za marsikatere starše nakup zdravila v tujini predstavlja strošek, ki ga sami težko zmorejo. Določena neregistrirana zdravila kupi klinika s svojimi sredstvi, predvsem tista, ki se uporabljajo pri zdravljenju epileptičnega statusa.

Predvsem zato, ker v naši državi možnosti kirurškega zdravljenja trdovratnih epilepsij ni in ker predkirurška diagnostika ter napotitev v tuji center lahko trajata dalj časa, kot bi si želeli, je toliko bolj pomembno, da so bolnikom na voljo vsaj vsa aktualna farmakološka sredstva za obvladovanje bolezni ter zdravniki, ki se redno in intenzivno izobražujejo o njihovem obstoju, naboru, načinu in uspešnosti uporabe. Redkih zdravil, s katerimi se vsaj v prvem obdobju uporabe srečujejo le redki specialisti, bolnikov izbrani pediater praviloma ne pozna, zato je nujno potreben posebej skrben pretok informacij med terciarnim centrom in pediatrično ambulanto. Sistematično komunikacijo med vsemi udeleženi priporočamo tudi zato, ker se je potrebno v posameznih primerih uporabe PEZ pri bolnikih s trdovratno epilepsijo zavedati, da se zdravila po nasvetu specialističnega konzilija in v soglasju z informiranimi starši uporabljajo tudi v odmerkih, ki presegajo najvišje priporočene, pa tudi pri indikacijah, ki jih

uradna registracija (še) ne zajema. Specialist ima pred uporabo novega zdravila vedno možnost, da se posvetuje s kolegi na multidisciplinarnem epileptološkem konziliju.

ZAKLJUČEK

V sestavku smo želeli predstaviti osnovne podatke in nabor novih protiepileptičnih zdravil oziroma učinkovin, za katere pričakujemo, da bodo to postale v kratkem. Omejili smo se zlasti na njihovo uporabo pri zdravljenju trdovratne epilepsije, čeprav ima večina izmed njih dokazano uporabnost tudi pri zdravljenju številnih neepileptičnih obolenj živčevja.

Klasična protiepileptična zdravila so odkrili s pomočjo testiranja na prediktivnih živalskih modelih, ki prepoznajo zlasti možnost zmanjšanja vzdražnosti nevronov. Uspela so izrazito zmanjšati pojavljanje epileptičnih napadov, niso pa omogočila popolnega nadzora nad napadi pri vseh bolnikih. Z vplivanjem na normalno vzdražnost nevronov lahko negativno vplivajo na normalne kognitivne procese.

Napredek na področju molekularne biologije je omogočil prepoznavo učinkovin, ki delujejo selektivno na »epileptično spremenjene« možgane in nimajo učinka na zdravo funkcioniranje. Obetajo raziskave imunološkega, genskega in zarodnoceličnega vidika zdravljenja epilepsije.

Novi pristopi pri iskanju potencialnih PEZ, ki bodo vključevali zlasti procese epileptogeneze, bodo najverjetneje vodili k odkritju nove skupine zdravil, ki ne bodo le preprečevala napadov, ampak delovala specifično zaščitno pri nevrobioloških spremembah, ki k nastanku epilepsije. Tako bomo v prihodnosti morda prešli s simptomatskega »protiepileptičnega« zdravljenja že izražene trdovratne epilepsije na preventivno ukrepanje in uporabo »protiepileptogenih« zdravil pri osebah s tveganjem za razvoj bolezni (56).

LITERATURA

1. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser

- WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007 62(4): 382-9.
2. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007 62(4): 375-81.
 3. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2010 9(1): 68-82.
 4. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004 5(7): 553-64.
 5. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Noodruff GN. The novel anticonvulsant drug gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996 271(10): 5768-76.
 6. Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: alpha(2)delta, SV2A, and K(v)7/KCQN/M potassium channels. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008 8(4): 345-52.
 7. Pitkänen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol* 2002 1(3): 173-81.
 8. Bien CG, Schramm J. Treatment of Rasmussen encephalitis half a century after its initial description: promising prospects and a dilemma. *Epilepsy Res* 2009 86(2-3): 101-112.
 9. Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy – responsive seizure disorders with antibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol* 2010 23(2): 144-50.
 10. Manent JB, Wang Y, Chang Y, Paramasivam M, LoTurco JJ. Dcx reexpression reduces subcortical band heterotopia and seizure threshold in an animal model of neuronal migration disorder. *Nature Med* 2009 15(1): 84-90.
 11. Alvarez-Dolado M et al. Cortical inhibition modified by embryonic neural precursors grafted into the postnatal brain. *J Neurosci* 2006 26(28): 7380-9.
 12. Baraban SC et al. Reduction of seizures by transplantation of cortical GABAergic interneuron precursors into Kv1.1 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 106(36): 15472-77.
 13. Bang LM, Goa KL. Spotlight on oxcarbazepine in epilepsy. *CNS Drugs* 2004 18(1): 57-61
 14. Volosov A, Xiaodong S, Perucca E, Yagen B, Sintov A, Bialer M. Enantioselective pharmacokinetics of 10-hydroxycarbamazepine following oral administration of oxcarbazepine to healthy Chinese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999 66(6): 547-53.
 15. Bialer M. *Antiepileptic Drugs* 5th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
 16. Elger C, Halasz P, Maia J, Almeida L, Soarez-da-Silva P. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009 50(3): 454-63.
 17. McCormack PL, Robinson DM. Eslicarbazepine acetate. *CNS Drugs*. 2009 23(1): 71-9.
 18. Shorvon S. Pyrrolidone derivatives. *Lancet* 2001 42(2-3): 89-95.
 19. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizure and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998 353: 191-206.
 20. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 101(26): 9861-6.
 21. Verroti A, D'Adamo E, Parisi P, Chiarelli F, Curatolo P. Levetiracetam in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2010 12(3): 177-86.
 22. Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, Michel P, Klitgaard H. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand to the synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacol* 2008 154(8): 1662-71.
 23. Kaminski RM, Matagne A, Leclercq K, Gillard M, Michel P, Kenda B, Talaga P, Klitgaard H. SV2A protein is a broad-spectrum anticonvulsant target: functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy. *Neuropharmacology* 2008 54(4): 715-20.
 24. Bialer M et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). *Epilepsy Res* 2009 83(1): 1-43.
 25. Johannessen Landmark C, Johannessen SI.

- Pharmacological management of epilepsy: recent advances and future prospects. *Drugs* 2008 68(14): 1925-39.
26. Bialer M, Yagen B. Valproic acid – second generation. *Neurotherapeutics* 2007 4(1): 130-7.
 27. Winkler I, Sobol E, Yagen B, Steinmann A, Devor M, Bialer M. Efficacy of antiepileptic tetramethylcyclopropyl analogues of valproic acid amides in a rat model of neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2005 49(8): 1110-20.
 28. Maneuf YP, Gonzalez MI, Sutton KS, Chung FZ, Pinnock RD, Lee K. Cellular and molecular action of the putative GABA-mimetic, gabapentin. *Cell Mol Life Sci* 2003 60(4): 742-50.
 29. Morris GL. Gabapentin. *Epilepsia* 1999 40 Suppl 5: S63-70.
 30. Jan MM, Zuberi SA, Alsaihati BA. Pregabalin: preliminary experience in intractable childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2009 40(5): 347-50.
 31. Ryvlin P, Kälviäinen R, Von Raison F, Giordano S, Emir B, Chatamra K. Pregabalin in partial seizures: a pragmatic 21-week, open-label study (PREPS). *Eur J Neurol* 2010 17(5): 726-32.
 32. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, Pellock JM, Shields WD. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia* 2009 50(2): 163-73.
 33. French JA, Mosier M, Walker S, Sommerville K, Sussman N. A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Neurology* 1996 46(1): 54-61.
 34. Dean C, Mosier M, Penry K. Dose-response study of vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia* 1999 40(1): 74-82.
 35. Bruni J, Guberman A, Vachon L, Desforges C. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled multicentric study. The Canadian vigabatrin study group. *Seizure* 2000 9(3): 224-32.
 36. Krauss GL. Evaluating risks for vigabatrin treatment. *Epilepsy Curr* 2009 9(5): 125-9.
 37. Schachter SC. Tiagabine. *Epilepsia* 1999 40 Suppl 5: S17-22.
 38. Schachter SC. Tiagabine monotherapy in the treatment of partial epilepsy. *Epilepsia* 1995 36 Suppl 6: S2-S6.
 39. Pellock JM. Tiagabine (gabitril) experience in children. *Epilepsia* 2001 42 Suppl 3: 49-51.
 40. Fisher JL. The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABA(A) receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology* 2009 56(1): 190-7.
 41. Chiron C. Stiripentol. *Neurotherapeutics*. 2007 4(1): 123-5.
 42. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res*. 1997 35(4): 241-56.
 43. Ormrod D, McClellan K. Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2001 3(4): 293-319.
 44. Vossler DG, Conry JA, Murphy JV. Zonisamide for the treatment of myoclonic seizures in progressive myoclonic epilepsy: an open-label study. *Epileptic Disord* 2008 10(1): 31-4.
 45. You SJ, Kang HC, Kim HD, Lee HS, Ko TS. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev* 2008 30(4): 287-90.
 46. Yum MS, Ko TS. Zonisamide in West syndrome: an open label study. *Epileptic Disord* 2009 11(4): 339-44.
 47. Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res* 2006 68 Suppl 2: S3-9.
 48. Brudette DE, Sackellares JC. Felbamate pharmacology and use in epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1994 17(5): 389-402.
 49. Zupanc ML et al. Efficacy of felbamate in the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2010 42(6): 396-403.
 50. Kuo CC. A common anticonvulsant binding site for phenytoin, carbamazepine, and lamotrigine in neuronal Na⁺ channels. *Mol Pharmacol* 1998 54(4): 712-21.
 51. Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2000 2(4): 299-330.
 52. Blackburn-Munro G, Dalby-Brown W, Mirza NR, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro RE. Retigabine: chemical synthesis to clinical application. *CNS Drug Rev* 2005 11(1): 1-20.
 53. Aujla PK, Fetell MR, Jensen FE. Talampanel suppresses the acute and chronic effects of seizures in a rodent neonatal seizure model. *Epilepsia* 2009 50(4): 694-701.
 54. Biagini G, Panuccio G, Avoli M. Neurosteroids and epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2010 23(2): 170-6.

55. Pieribone VA, Tsai J, Soufflet C, Rey E, Shaw K, Giller E, Dulac O. Clinical evaluation of ganaxolone in pediatric and adolescent patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2007 48(10): 1870-4.
56. Klitgaard H, Pitänen A. Antiepileptogenesis, neuroprotection, and disease modification in the treatment of epilepsy: focus on levetiracetam. *Epileptic Disord* 2003 5 Suppl 1: S9-16.

Kontaktna oseba / Contact person:

Prim. Igor M. Ravnik, dr.med.

Center za epilepsije

Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo

Pediatrična klinika Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1000 Ljubljana