



Mechanizmy działania nowych leków przeciwpadaczkowych

Mechanism of action of new antiepileptic drugs

ALICJA SOBOLEWSKA¹, JANUSZ SZYNDLER², DANUTA TURZYŃSKA¹, ADAM PŁAŻNIK^{1,2}

Z: 1. Zakładu Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
2. Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie nowych leków przeciwpadaczkowych oraz omówienie ich mechanizmów działania.

Poglądy. Padaczka jest częstym schorzeniem neurologicznym występującym u około 1% populacji. Uważa się, że napady drgawkowe i padaczka powstają w wyniku zaburzenia równowagi między układami pobudzającymi a hamującymi w o.u.n. W utrzymaniu homeostazy zaangażowane są liczne układy między innymi GABA-ergiczny, glutaminianergiczny, jak również monoaminy, neurotrofiny i neuropeptydy. Obecnie stosowane leki przeciwpadaczkowe charakteryzują się objawami niepożądanymi oraz brakiem efektu terapeutycznego u około 1/4 pacjentów. Dlatego też poszukiwane są nowe substancje przeciwdrgawkowe, które byłyby bardziej efektywne i miały lepszy profil tolerancji.

Wnioski. Terapia farmakologiczna stanowi podstawę leczenia chorych na padaczkę. Leki przeciwpadaczkowe posiadają różne mechanizmy działania. Wydaje się, że największe znaczenie w hamowaniu drgawek mają związki blokujące kanały sodowe i wapniowe oraz nasilające przekaznictwo GABA-ergiczne.

SUMMARY

Objective. The paper describes mechanism of action of new antiepileptic drugs.

Backgro. u.n.d. Epilepsy is a frequent disorder that affects about 1% of the general population. At present seizures and epilepsy are assumed to result from an imbalance between excitatory and inhibitory systems in the CNS. A number of systems are involved in the maintenance of homeostasis: the GABA-ergic system, glutamatergic system, monoamines, neurotrophins, neuropeptides. Currently used antiepileptic drugs may cause many side effects and have no therapeutic effects in up to 25% of patients. That is why new antiepileptic drugs – more effective and with a better tolerance profile – are sought for.

Conclusions. Epilepsy treatment is based on pharmacological therapy. Antiepileptic drugs vary in their mechanism of action. Compounds blocking sodium and calcium channels and enhancing GABA-ergic neurotransmission seem to be the most promising candidates.

Słowa kluczowe: padaczka / leki przeciwpadaczkowe / mechanizm działania

Key words: epilepsy / antiepileptic drugs / mechanism of action

Słownik skrótów:

ACPD – kwas 1-aminocyklopentano-1,3-dikarboksylowy;
AIDA – kwas 1-aminoindano-1,5-dikarboksylowy;
AMPA – kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy;
APDC – (2R, 4R)-aminopirolidyno-2,4-dikarboksylowy;
CCG-1 – 2-karboksyfenylocyklopropyloglicyna;
CHPG – 2-chloro-5-hydroksyfenyloglicyna;
4C3HPG – 4-karboksy-3-hydrofenyloglicyna;
DCG-IV – dikarboksyfenylocyklopropyloglicyna;

DHPG – 3,5-dihydroksyfenyloglicyna;
L-AP4 – kwas L-2-amino-4-fosfonomasłowy;
L-SOP – fosfono-L-seryna;
LY 354740 – kwas (+)-2-aminobicyklo[3.1.0]heksano-4,6-dikarboksyloglicyna;
LY 367385 – (S)-2-metylo-4-karboksyfenyloglicyna;
LY 393053 – kwas 2-amino-2-(3-karboksy-cyklobutylo-3-(9-tio-ksantyl)propionowy;
MPEP – 2-metylo-6-fenylotynyl-O-pirydyna;
NMDA – kwas-N-metylo-D-asparaginowy;
PPG – 4-fosfonofenyloglicyna;

PADACZKA – EPIDEMIOLOGIA, RODZAJE

Padaczka należy do grupy przewlekłych schorzeń układu nerwowego charakteryzujących się nawracającymi napadami zarówno drgawkowymi, jak i niedrgawkowymi. Schorzenie to stanowi istotny problem społeczny z powodu, między innymi, szerokiego rozpowszechnienia. Na całym świecie na padaczkę choruje około 50 milionów osób, natomiast w Polsce około 400 tysięcy (około 1% populacji). Częstość występowania napadów jest uzależniona od wielu czynników, w tym także od wieku. Najwyższą zachorowal-

ność na padaczkę obserwuje się u dzieci oraz u osób starszych, w wieku powyżej 60 lat [1, 2].

Pomimo intensywnych badań etiologia padaczki nie jest w pełni poznana, jednakże wiadomo, że napady padaczkowe mogą być skutkiem wielu różnych przyczyn. Zalicza się do nich urazy okołoporodowe (niedotlenienie, krwawienia okołoi- i dokomorowe), infekcje ośrodkowego układu nerwowego (np. zapalenia opon mózgowych o różnej etiologii), czynniki genetyczne (np. mutacje dotyczące kanałów jonowych np. sodowych), urazy głowy, guzy mózgu (zarówno pierwotne jak i przerzutowe), a także takie choroby

Tablica 1. Klasyfikacja napadów padaczkowych
Table 1. Classification of epileptic seizures

I. Napady częściowe

1. Napady częściowe proste (nie dochodzi do zaburzeń świadomości)
 - a) z objawami ruchowymi (ogniskowe ruchowe, jacksonowskie, zwrotne, postawne)
 - b) z objawami czuciowymi (wzrokowe, somatosensoryczne, słuchowe, węchowe, smakowe, z zawrotami głowy)
 - c) z objawami autonomicznymi (pocenie się, zaczerwienienie, rozszerzenie źrenic)
 - d) z zaburzeniami psychicznymi (zaburzenia rozumienia mowy, zaburzenia funkcji poznawczych, omamy, zaburzenia afektywne)
2. Napady częściowo złożone (z zaburzeniami świadomości)
 - a) z częściowym prostym początkiem i następczymi zaburzeniami świadomości
 - b) z zaburzeniami świadomości od początku
3. Napady częściowe wtórnie uogólnione
Napady częściowe proste lub częściowe złożone przechodzące w uogólnione

II. Napady uogólnione (drgawkowe lub niedrgawkowe)

1. Napady nieświadomości
 - a) tylko z zaburzeniami świadomości
 - b) z jednym lub kilkoma następującymi elementami: atoniczne, toniczne, automatyzmy, autonomiczne
2. Napady miokloniczne (gwałtowne jednostronne lub obustronne ruchy mięśni)
3. Napady kloniczne
4. Napady toniczne
5. Napady toniczno-kloniczne (nagła utrata przytomności z obustronnym tonicznym napięciem tułowia i kończyn, następnie faza kloniczna: skurcz kończyny ustępuje miejsca wielokrotnym drgawkom)
6. Napady atoniczne (nagły spadek napięcia mięśniowego)

Napady niesklasyfikowane

naczyniowe mózgu jak udary mózgu, które w największym stopniu przyczyniają się do rozwoju schorzenia [2, 3].

Aktualnie stosowane klasyfikacje napadów padaczkowych biorą pod uwagę przyczyny wystąpienia napadu, lokalizację ogniska padaczkowego (lub jego brak) jak również przejawy kliniczne napadu padaczkowego (tabl. 1) [4].

MECHANIZMY ZWIĄZANE Z POWSTAWANIEM DRGAWEK

W chwili obecnej uważa się, że przyczynami występowania napadów drgawkowych są zaburzenia równowagi między szeroko rozumianymi układami pobudzającymi a hamującymi w o.u.n. Wiadomo także, że istotną rolę odgrywają procesy przebudowy neuronalnej będące wypadkową procesów neuroplastycznych oraz skutków uszkodzeń neuronów, których przyczyną są napady drgawkowe.

Wiele danych płynących zarówno z badań przedklinicznych, jak i klinicznych wskazuje, że w utrzymanie homeostazy układów neuronalnych zaangażowane są układy glutaminianergiczny, GABA-ergiczny jak również monoaminy, neuropeptydy i neurotrofiny.

UKŁAD GLUTAMINIANERGICZNY

Jak już wspomniano, u podstaw zmian w gotowości drgawkowej leżą między innymi zaburzenia funkcji układów pobudzających. Jednym z najistotniejszych neuroprzekazników o działaniu pobudzającym w o.u.n., którego zaangażowanie w procesy epileptogenezy wykazano w badaniach eksperymentalnych, jest kwas glutaminowy. Działanie biologiczne kwasu glutaminowego jest realizowane poprzez dwa rodzaje receptorów: jonotropowe (NMDA,

AMPA i kainowe) oraz metabotropowe (mGlu: Gr I, Gr II, Gr III). Ponieważ receptory jonotropowe dla kwasu glutaminowego odgrywają bardzo istotną rolę w pobudzeniu neuronów, mediując dokomórkowy prąd wapniowy i sodowy, założono, że mają kluczową rolę w procesach epileptogenezy. Początkowo badania skoncentrowano na receptory NMDA, którego kompleks zbudowany jest z pięciu podjednostek, na których zlokalizowano miejsca wiążące kwas glutaminowy i asparaginowy (agonisty), jony cynku, ketaminę, fencyklidynę (antagonisty) czy glicynę (koagonista). Pobudzenie receptora NMDA powoduje dokomórkowy napływ jonów sodu i wapnia przez kanał jonowy bramkowany w spoczynku jonami Mg^{2+} . W badaniach nad procesami epileptogenezy w zwierzęcych modelach padaczki wykazano, że receptory NMDA charakteryzują się silniejszą reakcją na substancje agonistyczne, co prawdopodobnie było spowodowane zaburzeniami bramkowania kanału przez jony Mg^{2+} . W badaniach klinicznych wykazano także zwiększenie gęstości receptorów NMDA w hipokampie pacjentów leczonych operacyjnie z powodu padaczki [5].

Inne receptory jonotropowe dla kwasu glutaminowego, czyli AMPA i kainowe, również są zaangażowane w procesy epileptogenezy. Wykazano zmienioną fizjologiczną funkcję receptorów AMPA w procesach epileptogenezy. Dochodzi wówczas do pojawienia się receptorów AMPA z niedoborem podjednostki GluR2, co prowadzi do wzrostu przepuszczalności receptora dla jonów Ca^{2+} . Powoduje to znaczne zwiększenie dokomórkowego prądu wapniowego, co może skutkować działaniem neurotoksycznym. Ostatnią grupą receptorów jonotropowych dla kwasu glutaminowego są receptory kainowe. Silne ich pobudzenie prowadzi do pojawienia się drgawek, jednakże analiza zmian w ilości i funkcji tych receptorów w modelach doświadczalnych i badaniach klinicznych przyniosła niejednoznaczne wyniki [6].

W związku z faktem, iż w modelach doświadczalnych wykazano hamujący wpływ antagonistów receptorów jonotropowych dla kwasu glutaminowego na drgawki oczekiwano, że związki o podobnym działaniu będą nowymi, skutecznymi lekami przeciwpadaczkowymi. Niestety, szerokie zastosowanie kliniczne tych leków okazało się niemożliwe z powodu licznych działań niepożądanych takich jak pobudzenie, czy działanie psychozomimetyczne. Jednakże w dalszym ciągu trwają badania nad środkami, których jednym z mechanizmów działania jest antagonizm wobec receptorów jonotropowych dla kwasu glutaminowego.

Niedostateczny postęp nad zastosowaniem ligandów receptorów jonotropowych jako potencjalnych leków przeciwpadaczkowych spowodował zainteresowanie receptorami metabotropowymi dla glutaminianu. Najlepiej poznaną grupą receptorów metabotropowych jest grupa I, do której należą postsynaptycznie zlokalizowane receptory mGluR1 i mGluR5. Aktywacja tych receptorów powoduje wzrost uwalniania glutaminianu co prowadzić może do powstania wyładowań napadowych. Podanie ACPD (nieselektywny agonista grupy I i II) wywołuje drgawki u myszy i szczurów [7], także podanie innego agonisty grupy I CHPG powodowało drgawki u zwierząt doświadczalnych. Natomiast antagonisty grupy I wykazują działanie przeciwdrgawkowe, a substancje takie jak: AIDA i LY 367385 hamowały drgawki typu uogólnionego i *absence* [8, 9]. Również MPEP (antagonista mGluR5) hamował drgawki wywołane podaniem agonistów grupy I: CHPG i DHPG. Podobnie, nowo syntetyzowane związki takie jak: BAY 367620, LY 393053 i 339764 wykazywały działanie przeciwdrgawkowe. Do grupy III receptorów metabotropowych dla glutaminianu należą presynaptycznie zlokalizowane receptory mGluR4, 6, 7 i 8. Generalnie uważa się, że agonisty grupy III wykazują działanie przeciwdrgawkowe, choć znane są prace o działaniu prodrgawkowym. Przykładem są związki takie jak L-AP4, L-SOP (agonisty grupy III), ogólnie uważane za środki przeciwdrgawkowe, ale Ghauri (1996) zaobserwował ich efekt prodrgawkowy w modelu padaczkowym u myszy [10]. W badaniach *in vivo* wykazano, przeciwdrgawkowe działanie PPG (4-fosfonofenyloglicyna, agonista grupy III) w modelu maksymalnego elektroszoku u myszy [11]. W przeciwieństwie do grupy I aktywacja receptorów grupy II i III wywiera działanie o charakterze przeciwdrgawkowym. Do grupy II receptorów mGlu należą zlokalizowane presynaptycznie receptory mGluR2 i 3. Aktywacja tych receptorów hamuje wydzielanie kwasu glutaminowego. W badaniach eksperymentalnych zaobserwowano, że agonisty grupy II tj. 4C3HPG, CCG-1, DCG-IV, APDC działają przeciwdrgawkowo, a związek LY 354740 hamował drgawki wywołane pentylenetetrazolem i pikrotoksyną, a także nasilał efekt diazepamu [12].

UKŁAD GABA-ERGICZNY

W patogenezie drgawek i padaczce oprócz układu dla kwasu glutaminowego zaangażowany jest układ GABA-ergiczny. Znaczenie fizjologiczne układu GABA-ergicznego związane jest z hamującym wpływem na procesy neuronalne. Szczególnie silny związek istnieje między kwasem γ -aminomasłowym (GABA) a patomechanizmem lęku

i działaniem leków przeciwlękowych, jak również leków przeciwpadaczkowych. Leki przeciwpadaczkowe poprzez wpływ na syntezę, wychwyt zwrotny GABA czy bezpośrednio działając na receptory GABA_A powodują zwiększenie aktywności układu GABA-ergicznego. GABA działa poprzez 3 typy receptorów: jonotropowe GABA_A, GABA_C i metabotropowe GABA_B. Najważniejszą rolę w kontrolowaniu stanów drgawkowych przypisuje się receptorom GABA_A. Receptor GABA_A zbudowany jest z pięciu podjednostek białkowych otaczających kanał przepuszczalny dla jonów chloru. Na receptorze GABA_A znajduje się wiele miejsc selektywnie wiążących różne związki tj. GABA, benzodiazepiny, barbiturany, substancje drgawkotwórcze (pikrotoksyna), neurosteroidy. Pobudzenie receptora GABA_A powoduje otwarcie kanału, napływ jonów chlorowych do wnętrza komórki, co prowadzi do hiperpolaryzacji błony komórkowej oraz podwyższenia progu drgawkowego [13].

Benzodiazepiny zwiększają powinowactwo receptora do endogennej GABA, nasilają przepływ jonów Cl⁻ poprzez zwiększenie częstotliwości otwarcia kanału chlorkowego. Wiadomo, że agonisty receptora BZD: diazepam, klonazepam są stosowane do przerywania napadu padaczkowego. Natomiast antagonisty receptora GABA_A (bikukulina, pentylenetetrazol) oraz związki blokujące kanał chlorkowy (pikrotoksyna) mają działanie prodrgawkowe [13]. Zaburzenia aktywności tego układu mogą stanowić podstawę powstawania drgawek. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że zahamowanie syntezy GABA przez podanie hydrazynu kwasu nikotynowego prowadzi do rozwoju drgawek. Jednym z leków nowej generacji, który hamuje transaminazę GABA jest wigabatryna, wywołująca wzrost stężenia GABA w mózgu. Innym lekiem aktywującym układ GABA-ergiczny jest tiagabina, która hamuje wychwyt zwrotny GABA zwiększając stężenie tego aminokwasu w szczelinie synaptycznej [14]. Również gabapentyna i pregabalina zwiększają syntezę GABA w mózgu.

Nowym lekiem przeciwpadaczkowym, który zwiększa aktywność receptora GABA_A jest topiramata, który działa na receptor GABA_A poprzez wpływ na częstotliwość otwarcia kanału, zwiększając przepływ jonów chloru [15].

MECHANIZMY WAPNIOWE

Kolejnym mechanizmem zaangażowanym w powstawanie drgawek jest udział zależnych od napięcia kanałów jonowych. Szczególnie istotną rolę przypisuje się kanałom wapniowym. Napięciowo-zależne kanały wapniowe podzielono na podstawie kryterium ich budowy i charakterystyki elektrofizjologicznej na kilka typów: L, N, P/Q i T. Kanały wapniowe zbudowane są z podjednostki α_1 oraz α_2 , β , δ , γ . Blokada kanałów wapniowych typu N lub P/Q hamuje wydzielanie aminokwasów pobudzających [16].

Napływ jonów wapniowych do komórki odgrywa ważną rolę w generowaniu wyładowań padaczkowych. W czasie napadów drgawkowych dochodzi do nagromadzenia się jonów wapniowych, co w konsekwencji może prowadzić do uszkodzenia neuronu.

W modelach doświadczalnych antagonisty kanału wapniowego L (np. nifedypina, nimodypina) hamowały drgawki oraz działały synergistycznie z antagonistami dla receptorów

glutaminergicznych i lekami przeciwpadaczkowymi. Leki blokujące kanały wapniowe typu L działają poprzez zmniejszenie częstotliwości i czasu otwarcia kanału [16]. Próby zastosowania tych substancji w padaczce lekoopornej nie przyniosły jednak pozytywnych rezultatów.

Kolejną grupę kanałów wapniowych stanowią kanały T. Odgrywają one zasadniczą rolę w mechanizmie wzgórze-korowej aktywności i tworzeniu wyładowań iglica-fala [17]. Związkiem, który blokuje niskonapięciowy kanał T jest etosuksymid, od wielu lat stosowany w leczeniu uogólnionych napadów nieświadomości.

UKŁADY MONOAMINOERGICZNE

Dane literaturowe wskazują, że układy monoaminergiczne biorą udział w modulacji drgawek. U zwierząt z roznieconymi drgawkami Shouse i wsp. (2001) stwierdziła, niższe stężenie dopaminy (DA), serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA), które korelowało z szybszym pojawieniem się drgawek [18]. Ponadto, wykazano, że uszkodzenie układu serotonergicznego przez toksyny p-CPA i 5,7-DHT (p-chlorofenyloalanina, 5,7-dihydroksytryptamina) prowadzi do drgawek [19]. Oprócz tego efekty działania monoamin zależne są od struktury mózgu i rodzaju receptorów, na które wpływają, np. aktywacja receptora 5HT_{1A} oraz D₂ wpływa hamująco na rozwój drgawek, natomiast receptorów 5-HT₃ i D₁ ma działanie prodrgawkowe [20, 21, 22].

Ważną rolę w procesie epileptogenezy odgrywa dopamina i noradrenalina. Clinckers i wsp. (2004) wykazał, że pobudzenie aktywności dopaminergicznej ma działanie przeciwdrgawkowe, natomiast uszkodzenie układu dopaminergicznego nasila rozwój drgawek [23]. Jak wcześniej wspomniano agonisty receptora D₁ wykazują działanie prodrgawkowe, natomiast D₂ działanie przeciwpadaczkowe [24]. Po napadzie epileptycznym w płynie mózgoworodzeniowym zaobserwowano wzrost stężenia noradrenaliny i kwasu homowanilinowego [25]. Uszkodzenie układu noradrenergicznego po podaniu neurotoksyny 6-hydroksydopaminy prowadzi do rozwoju drgawek, natomiast u zwierząt roznieconych elektrycznie, stymulacja miejsca sinawego opóźniała pojawienie się drgawek uogólnionych [26, 27].

W modelu pilokarpinowym padaczki po podaniu selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego dopaminy, GBR 12909 i selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego 5-HT, citalopramu obserwowano ich działanie przeciwdrgawkowe [23]. Z kolei inny lek przeciwdepresyjny z grupy SSRI, fluoksetyna powodowała hamowanie drgawek (np. wywołane stymulacją elektryczną) i nasilała działanie klasycznych leków przeciwpadaczkowych karbamazepiny i fenytoiny, jednak są również wyniki badań, w których wykazano jej efekt prodrgawkowy [28, 29, 30].

INNE UKŁADY NEUROPRZEKAŹNIKOWE

W czasie napadu padaczkowego zaobserwowano również zwiększone uwalnianie m.in. neuropeptydu Y (NPY), somatostatyny, cholecystokininy. W wielu badaniach doświadczalnych stwierdzono, że neuropeptyd Y hamuje presynaptyczne uwalnianie neuroprzeekaźników oraz hamuje wyładowania

napadowe, a podanie NPY do bocznej komory szczura hamowało drgawki wywołane kwasem kainowym [31].

Jednym z czynników w procesie epileptogenezy, może być wzrost ekspresji mózgowego czynnika wzrostu (BDNF), jednak w niektórych warunkach BDNF ma działanie przeciwdrgawkowe a także zapobiega rozwojowi padaczki eksperymentalnej. Barton i Shanon (2005) wykazali, że u myszy pozbawionych genu BDNF do wywołania drgawek należy użyć większego natężenia prądu [32], natomiast rozwój drgawek rozniecanych tzw. *kindling* w porównaniu z grupą kontrolną jest wolniejszy. Istnieją również badania, które wykazują hamowanie epileptogenezy przez BDNF [33].

ZWIERZĘCE MODELE DRGAWEK

Zwierzęce modele drgawek umożliwiają poznawanie mechanizmów powstawania i utrwalania drgawek [34, 35]. Model drgawek powinien być porównywalny z określonymi typami napadów drgawek padaczkowych, tzn. spełniać dwa podstawowe warunki: podobieństwo mechanizmu powstawania i procesu napadu drgawek w określonych strukturach mózgu oraz zgodność działania leków przeciwpadaczkowych w danym rodzaju padaczki, w modelu doświadczalnym. Jednocześnie, zmiany histopatologiczne zachodzące w mózgu u zwierząt doświadczalnych są podobne do zmian patologicznych u chorych na padaczkę.

Stworzono wiele zwierzęcych modeli padaczki, z których część moduluje napady typu uogólnionego drogą stymulacji elektrycznej (test maksymalnego elektroszoku) lub stosowania wysokich dawek substancji o działaniu prodrgawkowym: agonisty receptora dla kwasu glutaminowego (NMDA, kwas kainowy), antagonisty receptora GABA_A (pentylenetetrazol, bikukulina, pikrotoksyna) oraz strychnina.

W modelu drgawek częściowych prostych najczęściej podaje się miejscowo tj. do tkanki mózgowej substancje chemiczne (np. pikrotoksyna, bikukulina, strychnina, pilokarpina, NMDA, kwas kainowy), jony metali (żelaza, cynku, glinu). Zwierzęce modele drgawek częściowych złożonych (padaczki skroniowej) polegają na podaniu obwodowym lub dohipokampalnym kwasu kainowego, obwodowym podaniu pilokarpiny w wyniku czego powstają spontaniczne napady.

Interesującym modelem padaczki jest rozniecanie drgawek (*kindling*), po raz pierwszy opisane przez Alonso-de Florida i Delgado a później przez Goddarda [36, 37]. *Kindling* polega na wielokrotnej stymulacji prądem elektrycznym struktur układu limbicznego takich jak kora gruszkowata, ciało migdałowate, kora wewnątrzwęchowa, grzbietowy i brzuszny hipokamp, opuszki węchowe, jądro przegrody lub wielokrotnych podaniach substancji prodrgawkowej (pentylenetetrazolu) w dawkach podprogowych. W wyniku powtarzanej stymulacji (elektrycznej lub chemicznej) dochodzi do trwałego obniżenia progów drgawkowych [34].

Rozniecanie drgawek u zwierząt doświadczalnych powoduje zmiany histopatologiczne w mózgu. Zaburzeniem, które często obserwujemy jest rozplem astrogleju. Dotyczy ono głównie obszaru hipokampa a także kory gruszkowatej i wewnątrzwęchowej. Stwierdzono również zmniejszenie liczby neuronów w hipokampie (głównie CA1, CA3, zakręt zębaty) oraz reorganizację synaptyczną w hipokampie.

Zmiany podgrawkowe prowadzą również do degeneracji interneuronów GABA-ergicznycy w obszarze hipokampa.

Najczęstszą zmianą patologiczną u ludzi jest zbliźniczenie płata skroniowego (obejmuje ono hipokamp i ciało migdałowate) a także zmniejszenie liczby neuronów w warstwie komórek piramidowych, któremu towarzyszy rozplem gleju. Nie wiadomo czy stwardnienie hipokampa jest tylko skutkiem napadu padaczkowego czy także jego przyczyną. Zmiany podgrawkowe mogą obejmować wiele struktur mózgu jak np. mózdzek, gdzie dochodzi do zaniku komórek Purkiniego, rozplem gleju, zmniejszenia liczby komórek warstwy ziarnistej [2].

LEKI PRZECIWPADACZKOWE

Najstarszy dokument dokumentujący występowanie padaczki w czasach prehistorycznych znaleziono w Mezopotamii. Opisuje on osobę, u której obserwowano wykręcenie szyi, napięcie rąk i nóg, szeroko otwarte oczy, wypływającą ślinę z ust, utratę przytomności. Napady padaczkowe uważano za opętanie przez demony, a padaczkę za świętą chorobę. Dopiero Hipokrates sformułował stwierdzenie, że padaczka jest chorobą mózgu, która musi być leczona lekami i dietą, a nie zaklęciami i czarami. Leczenie farmakologiczne padaczki rozpoczął Paracelsus stosując m.in. opium, papawerynę, chloroform. W drugiej połowie XIX wieku po raz pierwszy zastosowano sole bromu a na początku XX wieku do leczenia wprowadzono fenobarbital [2, 38].

Blokada zależnych od potencjału kanałów sodowych jest najczęściej i najlepiej poznanym mechanizmem działania

obecnie dostępnych leków przeciwpadaczkowych. Zależne od napięcia kanały sodowe są białkami błonowymi zbudowanymi z dużej podjednostki α (występującej u szczura w trzech izoformach) i jednej lub dwóch podjednostek β . Skutkiem pobudzenia kanału sodowego jest nagły skokowy napływ jonów Na^+ do wnętrza komórki oraz depolaryzacja błony komórkowej (kanały nie mają zdolności przepuszczania jonów – neuron traci pobudliwość). Działanie leków przeciwpadaczkowych polega na stabilizacji nieaktywnej formy kanału sodowego i przez to zapobieganie kolejnemu pobudzeniu neuronu. Szybka inaktywacja kanałów sodowych jest niezbędna do utrzymania normalnej aktywności elektrycznej pobudliwych komórek. Kanały sodowe są miejscem działania wielu skutecznych leków przeciwpadaczkowych (m.in. lamotrygina, okskarbazepina).

Celem leczenia padaczki jest kontrola napadów padaczkowych przy minimalnej ilości działań niepożądanych. Padaczka jest schorzeniem heterogennym o wielu odmianach, co wpływa na wybór leku a skuteczność leczenia zależy od prawidłowego zdiagnozowania typu napadów oraz rodzaju padaczki [1, 2].

Leki przeciwpadaczkowe możemy podzielić na klasyczne, do których należą m.in.: karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital, benzodiazepiny, etosuksymid oraz nowe, m.in.: gabapentyna, okskarbazepina, lamotrygina, tiagabina, wigabatryna, topiramata, lewetiracetam.

Po rozpoznaniu schorzenia terapię zwykle rozpoczyna się klasycznym lekiem przeciwpadaczkowym. Leki te często charakteryzują się objawami niepożądanymi oraz brakiem efektu terapeutycznego u około 1/4 pacjentów. Dlatego też poszukuje się nowych substancji przeciwdrgawkowych,

Tablica 2. Mechanizm działania i potencjalne zastosowanie leków przeciwpadaczkowych
Table 2. The mechanism of action and potential application of antiepileptic drugs

Nazwa leku	Mechanizm działania	Potencjalne zastosowanie leków przeciwpadaczkowych w zależności od napadu
Lamotrygina	– blokowanie kanałów Na^+ – blokowanie kanałów Ca^{2+} – hamowanie uwalniania synaptycznego aminokwasów pobudzających (glutaminian, asparaginian)	– częściowe – toniczno-kloniczne – miokloniczne – nieświadomości – zespół Lennox-Gastaut
Okskarbazepina	– blokowanie kanałów Na^+ – blokowanie kanałów Ca^{2+}	– częściowe – toniczno-kloniczne
Tiagabina	– hamuje wychwyt zwrotny GABA	– częściowe
Wigabatryna	– hamowanie aminotransferazy GABA	– częściowe – toniczno-kloniczne – zespół Westa
Topiramata	– blokowanie kanałów Na^+ – aktywacja GABA_A – blokowanie receptorów glutaminianergicznych typu AMPA i kainowych – hamowanie anhidrazy węglanowej	– częściowe – toniczno-kloniczne – napady nieświadomości – miokloniczne
Gabapentyna	– blokowanie kanałów Ca^{2+} – zwiększenie synaptycznego uwalniania GABA	– częściowe
Lewetiracetam	– nieznany, prawdopodobnie hamowanie kanałów Ca^{2+}	– częściowe – wtórnie uogólnione – miokloniczne – nieświadomości

które byłyby bardziej efektywne i miały lepszy profil tolerancji. Nowe leki przeciwpadaczkowe (wprowadzone po roku 1990), mają korzystne właściwości farmakologiczne, lepszy profil tolerancji i bezpieczeństwa stosowania, ale ich skuteczność nie jest wyższa od leków konwencjonalnych [39, 40]. Mechanizmy działania leków przeciwpadaczkowych obejmują (tabl. 2).

- blokowanie kanałów sodowych (np. lamotrygina, okskarbazepina)
- nasilenie aktywności układu GABA-ergicznego (np. wigabatryna, tiagabina)
- działanie na receptory glutaminianowe (np. topiramát)
- hamowanie kanałów wapniowych (np. etosuksymid)
- nieznanne (np. lewetiracetam)

Charakterystyka niektórych leków przeciwpadaczkowych

W chwili obecnej, w zastosowaniu klinicznym jest wiele leków przeciwpadaczkowych. Liczne badania kliniczne i przedkliniczne potwierdzają efektywność tych leków w znoszeniu napadów drgawkowych. Jednak ich mechanizmy działania, wpływ na neuroprzekazniki i aktywność neuronalną nie są do końca poznane.

Lamotrygina. Mechanizm działania podobny jest do konwencjonalnych leków przeciwpadaczkowych tj. karbamazepiny i fenytoiny. Lek hamuje zależne od napięcia kanały sodowe, zmniejszając presynaptyczne uwalnianie aminokwasów pobudzających (glutaminianu i asparaginianu). Badania przedkliniczne wykazały skuteczność lamotryginy w teście maksymalnego elektrowstrząsu u myszy i drgawek rozniecanych poprzez drażnienie ciała migdałowatego u szczurów [14]. W badaniach na zwierzętach z użyciem techniki mikrodializ wykazano, że lamotrygina zmniejsza stężenie serotoniny i dopaminy w hipokampie [41]. W innych badaniach *in vivo* lamotrygina redukowała uwalnianie glutaminianu w przodomózgowiu gerbili, oraz w hipokampie królików [42, 43].

Okskarbazepina. Jest ketonową pochodną karbamazepiny, która po podaniu zostaje przekształcona do 10-monohydroksypochodnej (MHD). Mechanizm działania leku polega na stabilizacji zależnych od potencjału kanałów sodowych i wapniowych. Hamuje drgawki wywołane chemicznie i elektrycznie u szczurów. W dawkach terapeutycznych wykazuje skuteczność w modelu pilokarpinowym u gryzoni [44]. W badaniach na zwierzętach z użyciem techniki mikrodializ wykazano, że okskarbazepina zwiększa uwalnianie serotoniny i dopaminy w hipokampie. W badaniach *in vitro* metabolit okskarbazepiny (MHD) redukował napięciowo-zależne prądy wapniowe w striatum i korze mózgowej zmniejszając wydzielanie aminokwasów pobudzających [44].

Wigabatryna. Jest nieodwracalnym inhibitorem transaminazy GABA, który blokując metabolizm GABA zwiększa stężenie neuroprzekaznika w mózgu. W badaniach przedklinicznych wykazano działanie przeciwpadaczkowe w drgawkach wywołanych pochodną β -karboliny (DMCM) oraz w drgawkach rozniecanych z jądra migdałowatego. Jest nieskuteczna w teście maksymalnego elektroszoku i drgawkach wywołanych pentylenetetrazolem [14, 35].

Tiagabina. Zaprojektowana została z myślą o mechanizmie działania związanym z wpływem na układ GABA-ergiczny. Tiagabina zwiększa stężenie GABA w wyniku hamowania wychwytu zwrotnego ze szczeliny synaptycz-

nej do zakończeń nerwowych i komórek glejowych [35]. W badaniach na zwierzętach hamuje drgawki toniczne wywołane pentylenetetrazolem, DMCM u myszy a także jest skuteczna w rozniecaniu z ciała migdałowatego. Podobnie jak wigabatryna jest nieskuteczna w teście maksymalnego elektrowstrząsu [14, 45].

Topiramát. Jest lekiem przeciwpadaczkowym o złożonym mechanizmie działania. Hamuje napięciowo-zależne kanały sodowe i wapniowe, wpływa na aktywność receptora GABA_A, blokuje receptory AMPA i kainowe oraz hamuje anhidrazę węglanową [46]. Przeciwdrgawkowe działanie topiramatu zaobserwowano w różnych modelach padaczki m.in. w maksymalnym elektrowstrząsie, w rozniecaniu z jądra migdałowatego oraz w drgawkach wywołanych pentylenetetrazolem [14, 47].

Gabapentyna. Jest lekiem przeciwpadaczkowym o niejasnym mechanizmie działania. Budową chemiczną przypomina GABA ale nie wpływa na receptory GABA-ergiczne. Badania przedkliniczne wykazały, że prawdopodobnie hamuje kanały wapniowe poprzez wiązanie z podjednostką $\alpha_2\delta$ [15]. Przeciwdrgawkowe działanie gabapentyny zaobserwowano w różnych modelach padaczki m.in. hamuje drgawki wywołane pentylenetetrazolem i DMCM u myszy, a także w drgawkach rozniecanych z jądra migdałowatego u szczurów [35]. Gabapentyna hamuje uwalnianie serotoniny i noradrenaliny w korze mózgowej szczura oraz dopaminy w jądrze ogoniastym królików [48, 49]. Moduluje neurotransmisję glutaminianergiczną poprzez działanie na kanały sodowe. W badaniach z zastosowaniem protonowego rezonansu magnetycznego wykazano zmniejszenie stężenia glutaminianu o około 7% w przodomózgowiu szczura [50]. Counningham i wsp. (2004) udowodnili hamowanie wydzielania glutaminianu w hipokampie i korze mózgowej [51]. Gabapentyna zwiększa syntezę GABA w mózgu u zwierząt doświadczalnych i ludzi [14].

Lewetiracetam. Mechanizm działania leku nie jest w pełni poznany. Działanie lewetiracetamu nie jest związane z hamowaniem i pobudzeniem neurotransmiterów, nie wpływa na funkcję kanałów sodowych i wapniowych typu T. Ostatnie badania sugerują wpływ leku na hamowanie kanałów wapniowych typu N [52, 53]. Badania na zwierzętach rozniecanych i zmodyfikowanych genetycznie wykazały, że lewetiracetam hamuje drgawki u gryzoni, natomiast jest nieaktywny w ostrych modelach drgawek [14, 54, 55].

Pomimo wielu dostępnych leków przeciwpadaczkowych i postępu w leczeniu chirurgicznym poszukuje się nowych preparatów farmakologicznych. Obecnie w III fazie badań klinicznych są leki tj. lakosamid, retigabina, rufinamid, eslikarbazepina [56]. Rufinamid moduluje aktywność kanałów sodowych wydłużając czas ich inaktywacji. Stosowany jest w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta u pacjentów powyżej 4 roku życia. Retigabina w badaniach eksperymentalnych wykazuje szerokie spektrum działania (efektywna w modelu drgawek wywołanych chemicznie i elektrycznie). Lek ten aktywuje zależne od potencjału kanały wapniowe typu KCNQ. Trwają badania nad innymi substancjami o działaniu przeciwdrgawkowym. Ze związków, które obecnie przechodzą II fazę badań, możemy wymienić brivaracetam, flurfelbamat, ganaxolon, huperzyna A, JZP-4, NS1209, RWJ-33369, seletracetam, stripental, talampanel oraz valroceamid. Niektóre najnowsze leki przeciwpadaczkowe są

modyfikacją dostępnych i stosowanych związków m.in. brivaracetam i seletacetam – pochodne lewetiracetamu, eslikarbazepina – pochodna karbamazepiny. Inne charakteryzują się nową budową chemiczną i nowym mechanizmem działania. Do tej grupy należy m.in. pochodna neurosteroidu ganaxolon oraz retigabina [56, 57].

PODSUMOWANIE

Terapia farmakologiczna stanowi podstawę leczenia chorych na padaczkę. Leki przeciwpadaczkowe posiadają różne mechanizmy działania. Wydaje się, że największe znaczenie w hamowaniu drgawek mają związki blokujące kanały sodowe i wapniowe oraz nasilające przekazywanie GABA-ergiczne. Potencjalnym punktem wychwytu leków przeciwpadaczkowych mogą być związki wiążące się z receptorami jono- i metabotropowymi dla kwasu glutaminowego. Antagonisty NMDA hamują drgawki, jednak ze względu na działania niepożądane (m.in. zaburzają funkcje ruchowe i pamięciowe) nie znalazły zastosowania w klinice. Atrakcyjną grupę stanowią związki wiążące się z receptorami metabotropowymi dla kwasu glutaminowego, a także substancje wiążące się z receptorami neuropeptydowymi i adenylinowymi, zwłaszcza ważną rolę przypisuje się neuropeptydowi Y. Nowe mechanizmy działania leków przeciwpadaczkowych mogą doprowadzić w przyszłości do skuteczniejszego leczenia oraz kontrolowania napadów drgawkowych u ludzi chorych na padaczkę.

PIŚMIENNICTWO

- Jędrzejczak J, Zwoliński P. Padaczka. W: Kozubski W, Liberski PP. red. Choroby układu nerwowego. Warszawa: PZWL; 2004. s. 442–466.
- Jędrzejczak J. Padaczka. Lublin: Czelej; 2006.
- Parton M, Cockerell ChO. Epilepsy – the aetiology and pathogenesis. Hosp Pharmacist. 2003; 10: 288–95.
- Komisja Klasyfikacji i Terminologii. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1989; 30 (4): 389–99.
- McDonald JW, Garofalo EA, Hood T, Sackellares JC, Gilman S, McKeever PE, Troncoso JC, Johnston MV. Altered excitatory and inhibitory amino acids receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. Ann Neurol. 1991; 29 (5): 529–41.
- Mathern GW, Pretorius JK, Kornblum HI, Mendoza D, Lozada A, Leite JP, Chimelli LM, Fried I, Sakamoto AC, Assirati JA, Lévesque MF, Adelson PD, Peacock WJ. Human hippocampal AMPA and NMDA and mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients. Brain. 1997; 120 (Pt 11): 1937–59.
- Sacaan A, Bymaster F, Schoepp D. Metabotropic glutamate receptor activation produces extrapyramidal motor system activation that is mediated by striatal dopamine. J Neurochem. 1992; 59 (1): 245–51.
- Chapman AG, Yip PK, Yap JS, Quinn LP, Tang E, Harris JR, Meldrum BS. Anticonvulsant actions of LY 367385 ((+)-2-methyl-4-carboxyphenylglycine) and AIDA ((RS)-1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid). Eur J Pharmacol. 1999; 368 (1): 17–24.
- Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. Epilepsy Res. 2006; 71 (1): 1–22.
- Ghuri M, Chapman AG, Meldrum BS. Convulsant and anticonvulsant actions of agonists and antagonists of group III mGluRs. Neuroreport. 1996; 7 (9): 1469–74.
- Gasparini F, Bruno V, Battaglia G, Lukic S, Leonhardt T, Inderbitzin W, Laurie D, Sommer B, Varney MA, Hess SD, Johnson EC, Kuhn R, Urwyler S, Sauer D, Portet C, Schmutz M, Nicoletti F, Flor PJ. (R,S)-4-phosphonophenylglycine, a potent and selective group III metabotropic glutamate receptor agonist, is anticonvulsive and neuroprotective in vivo. J Pharmacol Exp Ther. 1999; 289 (3): 1978–87.
- Kłodzińska A, Chojnacka-Wójcik E, Pilc A. Selective group II glutamate metabotropic receptor agonist LY354740 attenuates pentetrazole- and picrotoxin-induced seizures. Pol J Pharmacol. 1999; 51 (6): 543–5.
- Kostowski W. Kwas γ -aminomasłowy (GABA). W: Kostowski W, Pużyński S. red. Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna. Warszawa: PZWL; 1996. s. 98–103.
- Czapiński P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanism of action of antiepileptic drugs, Curr Top Med Chem. 2005; 5 (1): 3–14.
- Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). Epilepsy Res. 2002; 51 (1–2): 31–71.
- Lasoń W. Receptorowe mechanizmy działania leków przeciwpadaczkowych. W: Józwiak S. red. Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci. Lublin: BiFolium; 2004. s. 11–21.
- Errington AC, Stöhr T, Less G. Voltage gated ion channels: targets for anticonvulsant drugs. 2005; 5 (1): 15–30.
- Shouse MN, Staba RJ, Ko PY, Saquib SF, Farber PR. Monoamines and seizures: microdialysis findings in locus ceruleus and amygdala before and during amygdala kindling. Brain Res. 2001; 892 (1): 176–92.
- Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L. Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. Epilepsia. 1991; 32 (6): 778–82.
- Wada Y, Nakamura M, Hasegawa H, Yamaguchi N. Role of serotonin receptor subtype in seizures kindled from the feline hippocampus. Neurosci Lett. 1992; 141 (1): 21–4.
- Wada Y, Shiraishi J, Nakamura M, Koshino Y. Role of serotonin receptor subtypes in the development of amygdaloid kindling in rats. Brain Res. 1997; 747 (2): 338–42.
- Ure JA, Perassolo M. Update on the pathophysiology of the epilepsies. J Neurol Sci. 2000; 177 (1): 1–17.
- Clinckers R, Smolders I, Meurs A, Ebinger G, Michotte Y. Anticonvulsant action of GBR-12909 and citalopram against acute experimentally induced limbic seizures. Neuropharmacology. 2004; 47 (7): 1053–61.
- Weinshenker D, Szot P. The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice. Pharmacol Ther. 2002; 94 (3): 213–33.
- Devinsky O, Emoto S, Goldstein DS, Stull R, Porter RJ, Theodore WH, Nadi NS. Cerebrospinal fluid and serum levels of dopa, catechols, and monoamine metabolites in patients with epilepsy. Epilepsia. 1992; 33 (2): 263–70.
- Corcoran ME, Mason ST. Role of forebrain catecholamines in amygdaloid kindling. Brain Res. 1980; 190 (2): 473–84.
- Jimenez-Riviera C, Voltura A, Weiss GK. Effects of locus ceruleus stimulation on the development of kindled seizures. Exp Neurol. 1987; 95 (1): 13–20.
- Favale E, Rubino V, Mainardi P, Lunardi G, Albano C. Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. Neurology. 1995; 45 (10): 1926–7.
- Freitas RM, Sousa FC, Viana GS, Fonteles MM. Effects of gabapentin, glutamatergic, antipsychotic and antidepressant drugs on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus. Neurosci Lett. 2006; 408 (2): 79–83.

30. Zienowicz M, Wisłowska A, Lehner M, Taracha E, Skórzewska A, Maciejak P, Płaźnik A. The effects of fluoxetine in a model of chemically induced seizure-behavioral and immunocytochemical study. *Neurosci Lett.* 2005; 373 (3): 226–31.
31. Woldbye DP, Larsen PJ, Mikkelsen JD, Klemp K, Madsen TM, Bolwing TG. Powerful inhibition of kainic acid seizures by neuropeptide Y via Y5-like receptors. *Nat Med.* 1997; 3 (7): 761–4.
32. Barton ME, Shannon HE. The seizure-related phenotype of brain-derived neurotrophic factor knockdown mice. *Neuroscience.* 2005; 136 (2): 563–9.
33. Larmet Y, Reibel S, Carnahan J, Nawa H, Marescaux C, Depaulis A. Protective effects of brain-derived neurotrophic factor on the development of hippocampal kindling in the rat. *Neuroreport.* 1995; 6 (14): 1937–41.
34. McNamara JO, Byrne MC, Dasheiff RM, Fitz JG. The kindling model of epilepsy: a review. *Prog Neurobiol.* 1980; 15 (2): 139–59.
35. Dalby NO, Nielsen EB. Comparison of the preclinical anticonvulsant profiles of tiagabine, lamotrigine, gabapentin and vigabatrin. *Epilepsy Res.* 1997; 28 (1): 63–72.
36. Alonso-deFlorida F, Delgado JM. Lasting behavioral and EEG changes in cats induced by prolonged stimulation of the amygdala. *Am J Physiol.* 1958; 193 (1): 223–9.
37. Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature.* 1967; 214 (5092): 1020–1.
38. Ryglewicz D. Historia leczenia padaczki. *Neurol i Psych.* 2004; 4: 93–6.
39. Smith PEM, Wallace SJ. Padaczka – kliniczny przewodnik. Bielsko-Biala: α -medica press; 2003.
40. Czapiński P. Leczenie padaczki u osób dorosłych: wybór leku i prowadzenie terapii w padaczce nowozdiagnozowanej. *Neurol i Psych.* 2004; 1: 60–6.
41. Ahmad S, Fowler LJ, Whitton PS. Effects of acute and chronic lamotrigine treatment on basal and stimulated extracellular amino acids in the hippocampus of freely moving rats. *Brain Res.* 2004; 1029 (1): 41–7.
42. Shuaib A, Mahmood RH, Wishart T, Kanthan R, Murabit MA, Ijaz S, Miyashita H, Howlett W. Neuroprotective effect of lamotrigine in global ischemia in gerbils. A histological, *in vivo* microdialysis and behavioral study. *Brain Res.* 1995; 702 (1–2): 199–206.
43. Bacher A, Zornow MH. Lamotrigine inhibits extracellular glutamate accumulation during transient global cerebral ischemia in rabbits. *Anesthesiology.* 1997; 86 (2): 459–63.
44. Wellington K, Goa KL. Oxcarbazepine: an update of its efficacy in the management of epilepsy. *CNS Drugs.* 2001; 15 (2): 137–63.
45. Suzdak PD, Jansen JA. A review of the preclinical pharmacology of tiagabine: a potent and selective anticonvulsant GABA uptake inhibitor. *Epilepsia.* 1995; 36 (6): 612–26.
46. Stables JP, Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perrucca E. Progress report on new antiepileptic drugs. A summary of the Second Eilat Conference. *Epilepsy Res.* 1995; 22 (3): 235–46.
47. Borowicz KK, Luszczki JJ, Duda AM, Czuczwar SJ. Effect of topiramate on the anticonvulsant activity of conventional antiepileptic drugs in two models of experimental epilepsy. *Epilepsia.* 2003; 44 (5): 640–6.
48. Reimann W. Inhibition by GABA, baclofen and gabapentin of dopamine release from rabbit caudate nucleus: are there common or different sites of action? *Eur J Pharmacol.* 1983; 94 (3–4): 341–4.
49. Schlicker E, Reimann W, Göthert M. Gabapentin decreases monoamine release without affecting acetylcholine release in the brain. *Arzneimittelforschung.* 1985; 35 (9): 1347–9.
50. Errante LD, Petroff OA. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure.* 2003; 12 (5): 300–6.
51. Cunningham MO, Woodhall GL, Thompson SE, Dooley DJ, Jones RS. Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses *in vitro*. *Eur J Neurosci.* 2004; 20 (6): 1566–76.
52. Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca^{2+} current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices. *Neurosci Lett.* 2001; 306 (1–2): 5–8.
53. Lukyanetz EA, Shkryl VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia.* 2002; 43 (1): 9–18.
54. Luszczki JJ, Andres MM, Czuczwar P, Cioczek-Czuczwar A, Wojcik-Cwikla J, Ratnaraj N, Patsalos PN, Czuczwar SJ. Levetiracetam selectively potentiates the acute neurotoxic effects of topiramate and carbamazepine in the rotarod test in mice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15 (6): 609–16.
55. Yan HD, Ji-gun C, Ishihara K, Nagayama T, Serikawa T, Sasa M. Separation of antiepileptogenic and antiseizure effects of levetiracetam in the spontaneously epileptic rat (SER). *Epilepsia.* 2005; 46 (8): 1170–7.
56. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eight Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res.* 2007; 73 (1): 1–52.
57. Pollard JR, French J. Antiepileptic drugs in development. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (12): 1064–7.

Nadesłano: 05.10.2007. Zrecenzowano: 30.10.2007. Przyjęto: 31.10.2007

Adres: Prof. Adam Płaźnik, Zakład Neurochemii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa,
e-mail: adaplaz@yahoo.com