

STRESZCZENIE

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych ośrodkowego układu nerwowego, która wymaga długotrwałej farmakoterapii. Leczenie padaczki rozpoczyna się zwykle od monoterapii. Obecnie dostępne leki przeciwpadaczkowe mają ograniczoną skuteczność w zapobieganiu napadom drgawkowym i nie hamują procesu epileptogenezy. Co więcej, w trakcie przewlekłego leczenia mogą wystąpić poważne działania niepożądane i interakcje z innymi lekami.

W trakcie długotrwałej farmakoterapii skuteczność stosowanego preparatu może się zmieniać. Leki przeciwpadaczkowe mogą indukować lub hamować enzymy wątrobowe, wpływając w ten sposób na własny metabolizm (autoindukcja), bądź metabolizm innych leków. Konsekwencją takiego działania może być zmiana stężenia substancji aktywnej w osoczu lub mózgu, co wpływa z kolei na jej działanie przeciwdrgawkowe i toksyczne. Ponadto, przewlekłe leczenie wywołuje zmiany adaptacyjne w organizmie, dotyczące między innymi gęstości i wrażliwości receptorów.

Większość prac doświadczalnych dotyczących aktywności przeciwdrgawkowej leków przeciwpadaczkowych oraz ich interakcji z innymi lekami prowadzona jest po ich jednorazowym podaniu. Celem przedstawianej pracy była ocena wpływu przewlekłego podawania wybranych leków przeciwpadaczkowych (walproinianu, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, lamotryginy i okskarbazepiny) na ich aktywność przeciwdrgawkową, neurologiczne działania niepożądane, wskaźnik ochronny oraz stężenia w osoczu i homogenatach mózgów u myszy.

Wymienione leki podawano myszom przewlekłe dootrzewnowo według 4 protokołów: jeden raz dziennie przez 7 dni (7×1), dwa razy dziennie przez 7 dni (7×2), jeden raz dziennie przez czternaście dni (14×1) i dwa razy dziennie przez 14 dni (14×2). W grupach kontrolnych leki podawano jednorazowo. Aktywność przeciwdrgawkową badanych leków oceniano w modelu drgawek wywołanych maksymalnym wstrząsem elektrycznym u myszy. Bodziec elektryczny (50 Hz, 25 mA, 0,2 s) aplikowano zwierzętom za pomocą elektrod zakładanych na małżowiny uszne. Test komina zastosowano do oceny zaburzeń koordynacji ruchowej, a w teście biernego unikania badano wpływ przewlekłego podawania leków przeciwpadaczkowych na pamięć długotrwałą u myszy. Stężenia klasycznych leków przeciwpadaczkowych w osoczu i homogenatach mózgów myszy oznaczono metodą immunofluorescencji polaryzacyjnej. W

przypadku lamotryginy i okskarbazepiny zastosowano metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

Model drgawek wywołanych maksymalnym wstrząsem elektrycznym u myszy jest wiarygodnym testem odpowiadającym napadom toniczno-klonicznym u ludzi. Aktywność przeciwdrgawkową badanych leków oceniano wyznaczając wartości mediany dawki skutecznej (ED_{50}), wyrażone w mg/kg, które zapobiegały wystąpieniu drgawek tonicznych u 50% zwierząt. Z kolei działanie toksyczne przedstawiono jako medianę dawki toksycznej (TD_{50}) wyrażoną w mg/kg, która wywoływała zaburzenia koordynacji ruchowej w teście komina u 50% osobników. Wskaźnik ochronny określono na podstawie ilorazu wartości TD_{50} i ED_{50} uzyskanych w protokole 14×2 .

Wartość ED_{50} walproinianu uzyskana w protokole 14×2 była istotnie niższa od odpowiedniej wartości kontrolnej, co wskazuje na nasilenie działania przeciwdrgawkowego w trakcie przewlekłego podawania. Stężenia tego leku w osoczu i homogenatach mózgów myszy nie różniły się istotnie w badanych protokołach przewlekłych i w grupie kontrolnej. Walproinian podany jednorazowo w dawce ED_{50} upośledzał pamięć długotrwałą u myszy. Nie stwierdzono natomiast istotnych zaburzeń pamięci długotrwałej w teście biernego unikania ani koordynacji ruchowej w teście komina u myszy po przewlekłym podawaniu walproinianu w protokole 14×2 . Wartość TD_{50} , uzyskana w trakcie podawania przewlekłego, była istotnie niższa od wartości w grupie kontrolnej, co wskazuje na nasilenie działania toksycznego walproinianu. Podsumowując, w trakcie przewlekłego podawania walproinianu dochodziło do nasilenia zarówno jego aktywności przeciwdrgawkowej jak i toksyczności. Z uwagi na brak istotnych zmian stężeń tego leku w osoczu i homogenatach mózgów myszy, zjawisko to wydaje się być niezależne od procesów farmakokinetycznych.

Przewlekłe podawanie karbamazepiny nie wpływało na jej działanie przeciwdrgawkowe w większości protokołów. Jedynie w protokole 7×2 wartość ED_{50} była istotnie wyższa od wartości w grupie kontrolnej. W testach komina i biernego unikania nie stwierdzono zaburzeń koordynacji ruchowej ani pamięci długotrwałej u myszy po przewlekłym podawaniu karbamazepiny. W protokole przewlekłym nie udało się wyznaczyć wartości TD_{50} , ponieważ wysokie dawki karbamazepiny (do 170 mg/kg) nie wywoływały zaburzeń koordynacji ruchowej w teście komina u myszy. Może to świadczyć o rozwoju tolerancji. Stężenia karbamazepiny w osoczu myszy były niższe od grupy kontrolnej w trzech protokołach przewlekłych, a stężenia mózgowe we wszystkich czterech protokołach przewlekłych. Zatem mechanizmy farmakokinetyczne mogą mieć wpływ na osłabienie działania karbamazepiny w protokole 7×2 . Zbliżone do kontroli wartości ED_{50} leku w pozostałych przewlekłych

protokołach, utrzymujące się pomimo jego niższych stężeń, może sugerować, że efekt farmakodynamiczny przełamuje niekorzystne zjawiska farmakokinetyczne.

W czasie przewlekłego podawania (14×2) fenobarbitalu obserwowano rozwój tolerancji na działanie przeciwdrgawkowe. Wykazano upośledzenie pamięci długotrwałej w teście biernego unikania u myszy, wywołane przewlekłym podawaniem fenobarbitalu. Natomiast koordynacja ruchowa oceniana w teście komina nie była zaburzona. Ze względu na zwiększoną śmiertelność zwierząt w trakcie podawania wysokich dawek fenobarbitalu wartość TD_{50} wyznaczono tylko w protokole 7×1 . W protokołach dwutygodniowych stężenia fenobarbitalu w osoczu myszy były istotnie obniżone, natomiast stężenia w homogenatach mózgów były istotnie wyższe od grupy kontrolnej. Zjawiska farmakokinetyczne nie mogą więc tłumaczyć osłabienia działania fenobarbitalu w protokole 14×2 . W pracach innych autorów wykazano, że długotrwałe leczenie barbituranami może modyfikować strukturę i funkcję receptorów GABA, co przynajmniej częściowo może wyjaśniać rozwój tolerancji na działanie przeciwdrgawkowe fenobarbitalu. Z drugiej strony podłoże farmakokinetyczne może mieć nasiloną toksyczność przewlekłe podawanego fenobarbitalu.

W trakcie przewlekłego podawania fenytoiny nie stwierdzono istotnych zmian wartości ED_{50} w stosunku do wartości w grupie kontrolnej. Ze względu na zwiększoną śmiertelność zwierząt w trakcie przewlekłego podawania wysokich dawek fenytoiny, wartość TD_{50} wyznaczono tylko po jednorazowym podaniu leku. Nie obserwowano zaburzeń pamięci ani koordynacji ruchowej u myszy odpowiednio w teście komina i biernego unikania. W protokołach podawania dwa razy dziennie stężenia fenytoiny w osoczu myszy były wyższe, podczas gdy w protokole 7×1 były niższe od wartości uzyskanych w grupie kontrolnej. Całkowite stężenie fenytoiny w mózgu myszy było różne (wyższe) od grupy kontrolnej tylko w protokole 7×2 . Pomimo zmieniającego się w czasie profilu stężeń fenytoiny nie stwierdzono zmian aktywności przeciwdrgawkowej tego leku. Mechanizm tego zjawiska nie jest jasny i wydaje się być złożony.

Przewlekłe stosowanie lamotryginy nasilało jej aktywność przeciwdrgawkową w teście maksymalnego wstrząsu elektrycznego u myszy, powodując istotne obniżenie dawki ED_{50} . Nie wykazano zaburzeń koordynacji ruchowej ani upośledzenia pamięci długotrwałej po jednorazowym i przewlekłym stosowaniu tego leku. Natomiast przewlekłe podawanie lamotryginy nasiliło jej działanie toksyczne w teście komina. Wielokrotne aplikacje lamotryginy spowodowały istotne zwiększenie stężenia leku w osoczu (protokoły z dwiema dawkami dziennie) i w homogenatach mózgów myszy (wszystkie przewlekłe protokoły) w porównaniu do grupy kontrolnej (jednorazowa dawka leku). Na podstawie powyższych danych

należy przypuszczać, że zjawiska farmakokinetyczne odgrywają ważną rolę w mechanizmie działania przewlekłe podawanej lamotryginy. Nie można jednak zupełnie wykluczyć znaczenia procesów farmakodynamicznych.

W protokołach dwutygodniowych podawania okskarbazepiny wykazano istotny wzrost wartości ED_{50} , wskazując na rozwój tolerancji na jej aktywność przeciwdrgawkową w trakcie podawania przewlekłego. Nie stwierdzono upośledzenia pamięci długotrwałej ani zaburzeń koordynacji ruchowej u myszy odpowiednio w testach biernego unikania i komina w czasie przewlekłego stosowania okskarbazepiny. Co więcej, działanie neurotoksyczne tego leku uległo osłabieniu, powodując istotny wzrost wartości TD_{50} . W protokołach dwutygodniowych, kiedy obserwowano osłabienie działania przeciwdrgawkowego i niepożądanego w zakresie motoryki, stężenia osoczowe i mózgowe okskarbazepiny nie różniły się od kontroli. Z drugiej strony stężenia okskarbazepiny w homogenatach mózgów myszy w protokołach 7×1 i 7×2 oraz stężenie osoczowe w protokole 7×1 były wyższe od wartości kontrolnej. Pomimo tego działanie przeciwdrgawkowe okskarbazepiny w tym czasie, mierzone wartością ED_{50} , nie odbiegało istotnie od kontroli. Mechanizm farmakokinetyczny nie tłumaczy więc rozwoju tolerancji na działanie przeciwdrgawkowe i efekt toksyczny okskarbazepiny, zatem zjawiska te mogą mieć podłoże farmakodynamiczne.

Podsumowując, aktywność przeciwdrgawkowa leków przeciwpadaczkowych w teście maksymalnego wstrząsu elektrycznego oraz neurologiczne działania niepożądane u myszy mogą się zmieniać w trakcie przewlekłego leczenia. Zarówno procesy farmakokinetyczne jak i farmakodynamiczne mogą mieć znaczenie w wyjaśnieniu mechanizmu tego zjawiska. Wyniki przedstawianej pracy sugerują, że wnioski z badań eksperymentalnych prowadzonych po jednorazowym podaniu leków powinny być potwierdzone w protokołach przewlekłych. Co więcej, przewlekłe stosowanie leku powinno być konieczne w ocenie możliwych interakcji pomiędzy lekami przeciwpadaczkowymi.