

BOGUSŁAWA PIETRZAK, PAULINA CHACZ,
KAROLINA WENERSKA, PAULINA KANTOROSIŃSKA,
EWA ZWIERZYŃSKA

BRIWARACETAM I LAKOZAMID – NOWE LEKI PRZECIWPADACZKOWE, NOWE PERSPEKTYWY WYKORZYSTANIA ICH AKTYWNOŚCI FARMAKOLOGICZNEJ



BOGUSŁAWA PIETRZAK* , PAULINA CHACZ ,
KAROLINA WENERSKA , PAULINA KANTOROSIŃSKA ,
EWA ZWIERZYŃSKA 

BRIWARACETAM I LAKOZAMID – NOWE LEKI PRZECIWPADACZKOWE, NOWE PERSPEKTYWY WYKORZYSTANIA ICH AKTYWNOŚCI FARMAKOLOGICZNEJ

BRIVARACETAM AND LACOSAMIDE –
NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS,
NEW PERSPECTIVES OF USING THEIR
PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

* boguslawa.pietrzak@umed.lodz.pl

Seria monografii naukowych dotyczących zagadnień z zakresu dyscyplin nauk farmaceutycznych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Wydawnictwo recenzowane i punktowane na zasadach zgodnych z Rozporządzeniem MNiSW z dnia 22 lutego 2019 r. w sprawie ewaluacji jakości działalności naukowej (Dz.U. 2019 poz. 392 z późn. zm.).

RADA NAUKOWA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni – Redaktor naczelna
prof. dr hab. Monika Łukomska-Szymańska – Zastępca redaktor naczelnej
prof. dr hab. Iwona Cygankiewicz
dr hab. Małgorzata Pikala, prof. uczelni

REDAKTOR PROWADZĄCA

dr hab. Monika A. Olszewska, prof. uczelni

REDAKCJA TECHNICZNA

dr n.farm. Magdalena Rutkowska

REDAKCJA JĘZYKOWA

Magdalena Kokosińska

KOREKTA

Anna Sikorska

KOREKTA ABSTRAKTU ANGIELSKIEGO

Katarzyna Kraska

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Tomasz Przybył

BRIWARACETAM I LAKOZAMID – NOWE LEKI PRZECIWPADACZKOWE, NOWE PERSPEKTYWY WYKORZYSTANIA ICH AKTYWNOŚCI FARMAKOLOGICZNEJ

Łódź 2021

WYDAWNICTWO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W ŁODZI

<http://wydawnictwo.umed.pl/>

e-mail: editorial@reports.umed.pl

Unikatowy identyfikator Wydawnictwa: 60000

(Komunikat Ministra Edukacji i Nauki z dnia 22 lipca 2021 r. w sprawie wykazu wydawnictw publikujących recenzowane monografie naukowe)

ISBN 978-83-961774-9-0

WYDANIE PIERWSZE



© 2021. Pewne prawa zastrzeżone na rzecz autorów. Opublikowane na licencji Creative Commons Uznanie Autorstwa (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.pl>).

Licencjobiorca: Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zezwala się na wykorzystanie treści monografii zgodnie z licencją – pod warunkiem zachowania niniejszej informacji licencyjnej oraz wskazania autorów jako właścicieli praw do tekstu.

Streszczenie: Monografia obejmuje charakterystykę profilu farmakologicznego briwaracetamu oraz lakozamidu, leków przeciwpadaczkowych najnowszej generacji. Dokonano przeglądu wyników badań przedklinicznych oraz klinicznych dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u chorych z padaczką, a także badań dotyczących innych kierunków możliwego zastosowania leków. Ponadto zwrócono uwagę na ważny aspekt aktywności neuroprotektoryjnej kilku wybranych nowych leków przeciwpadaczkowych: lakozamidu, lewetiracetamu i jego analogu briwaracetamu, a także topiramatu. Właściwości te mogą przynieść dodatkowe korzyści zarówno u chorych na padaczkę, jak również pacjentów z innymi schorzeniami, wynikającymi z zaburzeń transmisji neuronalnych. Podejmowane próby badawcze mają jednakże wciąż niewielki zakres – obejmują nieduże grupy pacjentów. Potrzeba dalszych obserwacji i badań klinicznych, które potwierdzą skuteczność działania tych leków, szczególnie w odniesieniu do ich aktywności neuroprotektoryjnej.

Słowa kluczowe: nowe leki przeciwpadaczkowe, briwaracetam, lakozamid, profil farmakologiczny, aktywność neuroprotektoryjna

Abstract: The monograph presents the pharmacological profile of brivaracetam and lacosamide which belong to the newest generation of antiepileptic drugs. It is a review about the results of preclinical and clinical trials assessing their efficacy and safety in patients with epilepsy. It also includes research related to other potential applications of the drugs. In addition, the monograph emphasizes an important neuroprotective activity of several selected new antiepileptic drugs like lacosamide, levetiracetam and its analogue brivaracetam, as well as topiramate. This activity may bring additional benefits both in patients with epilepsy and those suffering from other diseases associated with disturbances in neuronal transmission. However, trials are still limited and include small groups of patients only. Therefore, further observations and clinical trials are required to confirm the effectiveness of these drugs, particularly their neuroprotective activity.

Keywords: new antiepileptic drugs, brivaracetam, lacosamide, pharmacological profile, neuroprotective activity

Spis treści

Wprowadzenie	8
1. Briwaracetam	8
1.1. Budowa chemiczna związku	8
1.2. Mechanizm działania leku	8
1.2.1. Glikoproteina SV2A – charakterystyka i działanie	9
1.2.2. Ekspresja SV2A a problemy z pamięcią przestrzenną	9
1.3. Aktywność farmakologiczna briwaracetamu w badaniach przedklinicznych	9
1.3.1. Badania dotyczące aktywności przeciwpadaczkowej	9
1.3.2. Badania dotyczące innych kierunków działania briwaracetamu	10
1.4. Pozycja kliniczna briwaracetamu	13
1.4.1. Właściwości farmakokinetyczne.....	13
1.4.2. Właściwości farmakologiczne briwaracetamu	14
1.4.3. Wskazania do stosowania leku	15
1.4.4. Przeciwwskazania i ograniczenia w stosowaniu leku	16
2. Lakoamid	18
2.1. Mechanizm działania leku.....	18
2.2. Aktywność farmakologiczna lakoamidu w badaniach przedklinicznych	19
2.2.1. Badania dotyczące aktywności przeciwpadaczkowej	19
2.2.2. Badania dotyczące innych kierunków działania lakoamidu	20
2.3. Pozycja kliniczna lakoamidu	21
2.3.1. Wskazania do stosowania leku	21
2.3.2. Farmakokinetyka lakoamidu	21
2.3.3. Bezpieczeństwo stosowania lakoamidu	22
2.3.4. Interakcje z innymi lekami	24
3. Aktywność neuroprotekcjna wybranych leków przeciwpadaczkowych	25
3.1. Wprowadzenie; neurodegeneracja, neuroprotekcja.....	25
3.2. Topiramat.....	27
3.3. Lewetiracetam	28
3.3.1. Badania przedkliniczne.....	28
3.3.2. Badania i obserwacje kliniczne.....	29

3.4. Briwaracetam	29
3.4.1. Badania przedkliniczne	29
3.4.2. Badania/obserwacje kliniczne	31
3.5. Lakoamid.....	31
3.5.1. Badania przedkliniczne	31
3.5.2. Badania kliniczne	34
Podsumowanie	34
Bibliografia	35

Wprowadzenie

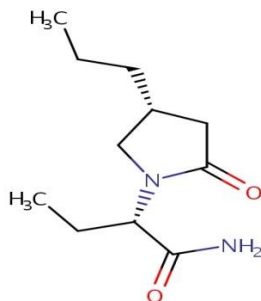
Obecnie dostępne schematy leczenia padaczki są ukierunkowane na redukcję napadów – zwykle nie uwzględniają chorób współistniejących. Dlatego istnieje potrzeba wprowadzania modyfikacji terapii, które przyniosą korzyści również w zakresie problemów często towarzyszących padaczce, a ich przykładem może być dysfunkcja poznawcza.

Leki przeciwpadaczkowe nowej generacji, ze względu na swój wielokierunkowy mechanizm działania oraz aktywność neuroprotekcijną, znalazły się w kręgu zainteresowań wielu badaczy. Poszukuje się nowych możliwości dodatkowego ich zastosowania w innych schorzeniach, cechujących się zaburzeniami neurotransmisyjnymi lub związanymi ze zmianami neurodegeneracyjnymi, często z towarzyszącymi zaburzeniami poznawczymi. Badania w tym kierunku są prowadzone głównie na modelach zwierzęcych, a ich obiecujące wyniki skłaniają również do podejmowania wstępnych obserwacji klinicznych.

1. Briwaracetam

1.1. Budowa chemiczna związku

Briwaracetam jako substancja lecznicza ma 4-podstawioną strukturę pirolidonu, a jego nazwa chemiczna to (2S)-2-((4R)-2-okso-4-propylopirolidyn-yl)butanoamid. W strukturze leku można wyróżnić dwa ugrupowania: pierścień pirolidynowy i butanoamid. Dwa centra stereogeniczne w pozycji 4 pierścienia heterocyklicznego i w pozycji 2 butanoamidu przedstawiają odpowiednio konfigurację (R) i konfigurację (S) (Ryc. 1). Obecność grupy 4-propylowej zapewnia 15–30-krotnie wyższe powinowactwo do SV2A w porównaniu z lewetiracetamem, analogiem briwaracetamu pozbawionym łańcucha 4-alkilowego (Gillard i in., 2011). Wzór sumaryczny briwaracetamu ma postać: $C_{11}H_{20}N_2O_2$, a jego masa molowa wynosi 212,15 g/mol.



Rycina 1. Struktura chemiczna briwaracetamu (Ciceri i in., 2018).

1.2. Mechanizm działania leku

Briwaracetam wykazuje wysokie i wybiórcze powinowactwo do glikoproteiny pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A), która występuje w neuronach oraz komórkach endokrynnych. Jest analogiem lewetiracetamu, leku o zbliżonym mechanizmie działania, jednakże wykazuje o wiele większe powinowactwo do docelowej SV2A i szybciej przenika przez barierę krew–mózg (Nicolas i in., 2016). Wyniki wstępnych badań sugerują zahamowanie zależnych od napięcia kanałów Na^+ w pierwotnych neuronach korowych (Niespodziany i in., 2015). W dawkach terapeutycznych nie wywiera bezpośredniego wpływu na prądy bramkowane przez AMPA, GABA, glicynę i receptor N-metylo-D-asparaginowy (NMDA) (Niespodziany i in., 2017).

1.2.1. Glikoproteina SV2A – charakterystyka i działanie

Stwierdzono, że miejscem wiązania briwaracetamu jest białko transbłonowe pęcherzyków synaptycznych i wewnątrzwydzielniczych SV2. Wyróżnia się trzy jego izoformy: SV2A, SV2B i SV2C. Kluczowa dla briwaracetamu izoforma SV2A znajduje się we wszystkich strukturach mózgowia, bez względu na to, z jaką neurotransmisją jest związana. Znacznie mniejszą ekspresję wykazuje SV2B, najrzadziej natomiast występuje izoforma SV2C. Sugeruje się, że białko SV2 reguluje stężenie jonów wapnia w zakończeniach neuronów i może stanowić ich transporter. Natomiast jony Ca^{2+} biorą udział w transporcie i uwalnianiu neuroprzekazników do szczeliny synaptycznej. Janz i in. (1999) przeprowadzili badanie, w którym wywołali na neuronach co najmniej dwa następujące po sobie potencjały czynnościowe. Zaobserwowali, że w przypadku neuronów pozbawionych białek SV2A i SV2B następuje wzrost uwalniania neurotransmiterów, a ich kumulacja destabilizuje obwody synaptyczne i wywołuje epilepsję (Janz i in., 1999).

Wiadomo również, że na tym samym pęcherzyku synaptycznym mogą występować różne izoformy białka SV2, na niektórych neuronach obecne są zarówno izoformy SV2A, jak i SV2B (Bajjalieh i in., 1994). SV2A jako transbłonowa glikoproteina, obecna zarówno w neuronach GABAergicznym, jak i glutaminergicznym, uważana jest za cząsteczkę głównego regulatora uwalniania neuroprzekazników, zarówno pobudzających, jak i hamujących. Sugeruje się, że SV2A reguluje uwalnianie neuroprzekaznika na różnych etapach tego cyklu, w tym szybkość pobierania neuroprzekaznika do pęcherzyka, uwalnianie neuroprzekaznika i ruch pęcherzyków między cytoplazmą a błoną presynaptyczną (Löscher i in., 2016). Uważa się, że briwaracetam działa przeciwdrgawkowo poprzez wiązanie się z SV2A i modulowanie jego wpływu na uwalnianie neuroprzekazników. Jednak szczegółowe informacje dotyczące sposobu, w jaki wiązanie z SV2A powoduje działanie przeciwdrgawkowe, są nadal nieznane (Wood i in., 2017). Szczególnie interesujące jest pytanie, w jaki sposób modulacja cząsteczki, która reguluje uwalnianie neuroprzekazników (zarówno pobudzających, jak i hamujących), powoduje zahamowanie drgawek. Wood i in. (2017) w swoich badaniach sugerują, że lewetiracetam i briwaracetam mogą działać w różnych miejscach wiązania lub oddziaływać z różnymi stanami konformacyjnymi białka SV2A. Możliwe, że niektóre różnice farmakologiczne między briwaracetamem i lewetiracetamem mogą wynikać z charakteru interakcji z białkiem SV2A (Wood i in., 2017).

1.2.2. Ekspresja SV2A a problemy z pamięcią przestrzenną

Wśród izoform SV2 najczęściej badana jest glikoproteina SV2A ze względu na swoją wszechobecną ekspresję w mózgu. Głównym celem wspomnianych badań jest poznanie roli tej glikoproteiny w procesach poznawczych i behawioralnych. Wyniki uzyskane przez Serrano i in. (2019) sugerują, że w obszarze hipokampa u myszy pozbawionych genu SV2A pojawiają się istotne zmiany w postaci problemów z pamięcią przestrzenną. Zaobserwowano też nasilony lęk oraz inne zaburzenia funkcji poznawczych dotyczące kojarzenia czy postrzegania (Serrano i in., 2019). Dlatego też zasadna jest sugestia badaczy, że leki (w tym briwaracetam), które wykazują powinowactwo do glikoproteiny SV2A oraz wpływają na ekspresję właściwego dla niej genu, mogą odgrywać rolę w łagodzeniu czy nawet leczeniu objawów towarzyszących chorobie Alzheimera, m.in. zaburzeń orientacji przestrzennej.

1.3. Aktywność farmakologiczna briwaracetamu w badaniach przedklinicznych

1.3.1. Badania dotyczące aktywności przeciwpadaczkowej

Wyniki wcześniejszych badań przedklinicznych wnoszą ważne informacje dotyczące właściwości farmakologicznych briwaracetamu. Wykazano jego skuteczność w modelach zwierzęcych z napadami częściowymi oraz uogólnionymi (Matagne i in., 2008). Autorzy spośród 12 000 związków ocenianych pod kątem powinowactwa do białka SV2A zidentyfikowali pochodną pirolidonu o najwyższym stopniu wiązania. Zbadali też profil farmakologiczny związku w różnych mysich modelach padaczki, aby ocenić jego potencjał jako leku przeciwpadaczkowego. Ponadto porównali skuteczność briwaracetamu z jego poprzednikiem – lewetiracetamem. Obie substancje zmniejszały odpowiedź drgawkową, przy czym briwaracetam działał silniej. Różnił się także od lewetiracetamu zdolnością do ochrony przed napadami, które wywoływano u zdrowych myszy poprzez maksymalne wstrząsy elektryczne

lub pentylenotetrazol, substancję prodrgawkową, wykorzystywaną w modelach zwierzęcych służących ocenie aktywności leków przeciwdrgawkowych. Myszy podatne na napady audiogenne (odruchowe) były lepiej chronione przed ekspresją drgawek klonicznych przez briwaracetam niż przez lewetiracetam. Należy podkreślić, że użyte dawki briwaracetamu były około 10-krotnie niższe niż lewetiracetamu. Jest to podyktowane jego łatwiejszym i szybszym przenikaniem przez barierę krew–mózg, a co za tym idzie – skutecznością już w niskich dawkach (Matagne i in., 2008). Klitgaard i in. (2016) stwierdzili, że u gryzoni briwaracetam konsekwentnie wykazywał szybszą penetrację do mózgu niż lewetiracetam. Korelowało to z szybszym początkiem działania przeciwdrgawkowego u myszy z napadami audiogenicznymi. Briwaracetam podany gryzoniom w jednorazowej doustnej dawce osiągał maksymalne stężenie w osoczu, a więc uzyskiwał aktywność farmakologiczną już po 30 minutach od podania. Na podstawie powyższych wyników przewidywano, że u pacjentów może rozprzestrzenić się on w mózgu w ciągu kilku minut w porównaniu z około 60 minutami w przypadku lewetiracetamu (współczynnik przenikania w przypadku briwaracetamu i lewetiracetamu wyniósł odpowiednio: 0,315 i 0,015 ml/min na 100 g tkanki mózgowej). Dane te potwierdziły wyniki badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z udziałem naczelników, które wskazywały na szybsze wiązanie się do białka SV2A briwaracetamu niż lewetiracetamu (Klitgaard i in., 2016).

Niquet i in. (2017) w przeprowadzonych badaniach wykazali synergizm działania briwaracetamu i diazepam w stanach padaczkowych. Celem testów była ocena korzyści z przewlekłego stosowania obu tych leków. Do analizy wykorzystano szczury, które otrzymywały briwaracetam w dawce 10 mg/kg m.c. bądź 0,3–10 mg/kg m.c. w skojarzeniu z 1 mg/kg m.c. diazepam. Aktywność napadów padaczkowych była rejestrowana poprzez zapis elektroencefalograficzny przez okres 12 miesięcy. Uzyskane wyniki porównano z kontrolnymi za pomocą wielokrotnych testów statystycznych Kruskala–Wallisa i Dunna. Stwierdzono, że terapia briwaracetamem w skojarzeniu z diazepamem skróciła czas trwania stymulowanych napadów padaczkowych, a także zmniejszyła ich liczbę (Niquet i in., 2017).

1.3.2. Badania dotyczące innych kierunków działania briwaracetamu

ZABURZENIA POZNAWCZE

Obecnie leki przeciwpadaczkowe nowej generacji badane są również w kierunku ich możliwego wykorzystania w leczeniu schorzeń związanych z zaburzeniami pamięci. Tego typu zaburzenia poznawcze występują często u chorych na padaczkę, co obniża jakość ich życia (Nau i in., 2018). Zasadność takich badań potwierdza fakt, że mechanizm działania tych leków związany jest z układami neurotransmisyjnymi, zaangażowanymi również w rozwój zaburzeń pamięci, głównie przestrzennej.

Deficyty funkcji poznawczych, w tym pamięci przestrzennej, związane są z dysfunkcją hipokampa, struktury układu limbicznego, która odpowiada za przenoszenie informacji z pamięci krótkotrwałej do długotrwałej. Uszkodzenia tej struktury mózgu prowadzą do upośledzenia pamięci przestrzennej u zwierząt. Rice i in. (2015) zaobserwowali, że hipokamp jest ściśle zaangażowany w zdolność nawigowania przestrzennego i odpowiada za informacje dotyczące kierunku poruszania się. Wykazali oni zależność pomiędzy uszkodzeniem hipokampa a orientacją przestrzenną. Zmiany neurotoksyczne wywołane u szczurów przez wstrzyknięcie roztworu N-metylo-D-asparagianu (NMDA) powodowały u nich zaburzenia pamięci przestrzennej objawiające się m.in. utratą zdolności planowania, zanikiem inicjatywy czy nieumiejętnością podejmowania decyzji, co skutkowało trudnościami w odnajdywaniu platformy w teście wodnym Morrisa (Rice i in., 2015).

Briwaracetam jest lekiem, który potencjalnie może redukować dysfunkcję pamięci przestrzennej, ponieważ w badaniach przedklinicznych zaobserwowano, że u zwierząt o obniżonej ekspresji genu SV2A w neuronach glutaminianergicznym hipokampa dochodzi do zaburzeń związanych z orientacją przestrzenną (Serrano i in., 2019).

W badaniu przeprowadzonym przez Detrait'a i in. (2010) nie stwierdzono szkodliwego wpływu briwaracetamu na zależne od hipokampa funkcje poznawcze zarówno u zdrowych zwierząt, jak i tych z napadami drgawkowymi związanymi ze zjawiskiem rozniecenia w obrębie jądra migdałowego (ang. *amygdala-kindled*). W eksperymencie podawano szczurom lek dootrzewnowo w dawce 2,1 mg/kg, 6,8 mg/kg oraz 21 mg/kg i oceniano proces uczenia się w wodnym labiryncie Morrisa. Podczas czterodniowej nauki zwierząt briwaracetam nie opóźniał czasu odnalezienia platformy, a także nie skracał czasu spędzonego w strefie z platformą. Ponadto autorzy zaobserwowali, że lek ten nie wpływa na indukcję LTP (długotrwałe wzmocnienie synaptyczne) w regionie CA1 hipokampa (Detrait i in., 2010). Jest to rodzaj plastyczności synaptycznej, która trwa od kilku minut do wielu miesięcy. Synapsy poddane długotrwałym wzmocnieniom wykazują zwykle silniejszą reakcję na bodźce w porównaniu z innymi synapsami. Natomiast plastyczność neuronalna koreluje z procesami poznawczymi (Zwierzyńska i in., 2014).

Prowadzono również badania oceniające wpływ innych leków przeciwpadaczkowych na pamięć przestrzenną u zwierząt. Jednym z nich był lewetiracetam, którego analogiem jest briwaracetam. Eksperyment z wykorzystaniem wodnego labiryntu Morrisa przeprowadzono na szczurach, którym podawano lek dootrzewnowo w dawkach jednorazowych 17 mg/kg oraz 54 mg/kg. Zaobserwowano, że lewetiracetam, niezależnie od dawki, nie wpływał na czas spędzony w docelowej strefie z platformą (Celikyurt i in., 2012). W innym badaniu, gdy lewetiracetam podawany był zwierzętom wielokrotnie przez 45 dni w dawce 310 mg i.g., obserwowano u nich zaburzenie pamięci przestrzennej oraz procesu uczenia się (Sarangi i in., 2016). Innym lekiem przeciwpadaczkowym nowej generacji, badanym w kierunku jego wpływu na pamięć przestrzenną, był zonisamid. Wykazano, że lek podany w dawce wysokiej (100 mg/kg i.g.) zaburza u szczurów procesy pamięciowe oceniane w teście Morrisa. Podobne niekorzystne efekty obserwowano podczas 14-dniowego podawania leku w dawce 50 mg/kg i.g. (Krupa-Burtnik i in., 2019). Przejściowe zaburzenia pamięci przestrzennej u szczurów obserwowano również w przypadku retigabiny podawanej zarówno jednorazowo (10mg/kg oraz 20 mg/kg i.g.), jak i wielokrotnie (10mg/kg i.g. przez 2 tygodnie) (Zwierzyńska i in., 2017) oraz tiagabiny podawanej doustnie w dawce 20 mg/kg przez 4 dni (Schmitt i in., 2002).

Podobne efekty zaobserwowali Sanon i in. (2018), którzy oceniali profil bezpieczeństwa briwaracetamu, w tym jego wpływ na pamięć zależną od hipokampa. Samce szczurów otrzymywały drogą dootrzewnową briwaracetam w jednorazowej dawce 30 mg/kg, a u części z nich wywołano stan padaczkowy poprzez podanie kwasu kainowego (12 mg/kg i.p.). Wykazano, że w ostatnim dniu testu Morrisa, w którym usunięto platformę z basenu, szczury otrzymujące briwaracetam przebywały mniej czasu w strefie, w której wcześniej znajdowała się platforma. Efekt ten był widoczny zarówno u zwierząt z padaczką, jak i u tych nienarażonych na kwas kainowy (Sanon i in., 2018). Należy jednak podkreślić, że był to efekt dawki jednorazowej. Natomiast wyniki najnowszych badań wskazują, że briwaracetam podawany przez 30 dni w dawce 10 mg/kg p.o. poprawia procesy poznawcze u szczurów z padaczką skroniową indukowaną przez pilokarpinę. Autorzy przeprowadzili także fosforylację białka SNAP-25 podczas LTP (długotrwałe wzmocnienie synaptyczne) w celu zbadania wpływu briwaracetamu na plastyczność neuronalną. Lek podawany szczurom z padaczką wywołał nadekspresję SV2A oraz łagodził fosforylację SNAP-25 podczas indukcji LTP, co jest istotne w modulacji egzocytozy pęcherzyków synaptycznych. Badanie to potwierdza korzystny wpływ briwaracetamu na plastyczność synaptyczną związaną z procesami uczenia się i pamięci w obszarze hipokampa, a tym samym z orientacją przestrzenną (Ge i in., 2020). Wpływ leku na plastyczność neuronalną i tworzenie nowych połączeń nerwowych być może umożliwi w przyszłości zastosowanie go w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych. Jednakże zróżnicowane wyniki badań, związane również z przejściowymi zaburzeniami pamięci przestrzennej, wskazują na potrzebę poszerzenia badań w tym zakresie, również w kwestii zbadania wpływu briwaracetamu na inne typy pamięci.

CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimerera występuje u 83% pacjentów z padaczką. Stwierdzono, że u myszy z nadekspresją białka prekursora amyloidu β (APP) również występują napady drgawkowe (Palop i in., 2009). Wyniki tych badań doprowadziły do hipotezy, że amyloid β , peptyd pochodzący z APP, może wywoływać neuronalną nadpobudliwość i w konsekwencji nasilać objawy epilepsji. Dlatego też, z chęci kontynuowania tematu i poszukiwania sposobów na zahamowanie postępu demencji, zbadano eksperymentalnie transgeniczne myszy z chorobą Alzheimerera. Podawano im przewlekle lewetiracetam, starszy analog briwaracetamu, uzyskano zmniejszenie aktywności wyładowań u myszy, które miały patologicznie podwyższone poziomy ludzkiego amyloidu β w mózgu. W modelu tym zbadano również aktywność innych leków przeciwpadaczkowych: etosuksymidu, gabapentyny, fenytoiny, pregabaliny oraz kwasu walproinowego, nie uzyskano jednak polekowej redukcji napadów. Stwierdzono, że przewlekłe podawanie lewetiracetamu myszom transgenicznym redukuje nieprawidłowości behawioralne oraz poprawia procesy uczenia się i pamięci (Sanchez i in., 2012).

Nygaard i in. (2015) zasugerowali się analogicznym mechanizmem działania briwaracetamu i lewetiracetamu i porównali aktywność farmakologiczną briwaracetamu z etosuksymidem, lekiem o innym mechanizmie przeciwdrgawkowego działania. Oba te leki badano w kierunku poprawy niekorzystnych zmian funkcji poznawczych. Zarówno etosuksymid, jak i briwaracetam modulowały napady padaczkowe, lecz tylko przewlekle stosowany briwaracetam odwrócił zaburzenia pamięci u myszy w modelu choroby Alzheimerera (Nygaard i in., 2015).

PADACZKA I MIGRENA

Padaczka i migrena to epizodyczne zaburzenia neurologiczne powiązane często ze współistniejącymi chorobami, co sprawia, że migrena jest powszechna wśród pacjentów z padaczką. Do powstania migreny przyczyniają się złożone zaburzenia funkcji układu nerwowego. Natomiast powodem występowania aury jest rozprzestrzeniająca się depresja korowa (*cortical spreading depression*, CSD) – fala intensywnej aktywności neuronów, która obejmuje przede wszystkim obszary kory wzrokowej. Po etapie zwiększonej aktywności komórek nerwowych następuje jej zahamowanie, w tym czasie bowiem neurony znajdują się w fazie wyciszenia. To właśnie inaktywacja tych obszarów kory wzrokowej, które wcześniej były nadmiernie pobudzone, wywołuje efekt ciemnych plam przed oczami, które zastępują widziane na początku „błyski”. Koncepcja, że nadpobudliwość neuronalna powoduje podatność na wyzwalanie ataków migreny, stanowi racjonalną podstawę do stosowania leków przeciwpadaczkowych w profilaktyce migreny (Welch, 2005). Margineanu i in. (2009) przeprowadzili badanie oceniające wpływ briwaracetamu na depresję korową (CSD). Lek skracał czas jej trwania w badanym modelu u myszy, co może sugerować potencjał prewencyjny briwaracetamu w odniesieniu do migreny (Margineanu i in., 2009).

SCHIZOFRENIA

Schizofrenia jest ciężką chorobą psychiczną cechującą się występowaniem objawów pozytywnych i negatywnych, którym towarzyszą zaburzenia poznawcze, a obecne schematy leczenia są wciąż niezadowolające. Wskazuje to na potrzebę głębszego poznania patofizjologii tych zaburzeń i poszukiwania nowych bądź zmodyfikowanych strategii terapeutycznych. Udowodniono, że polimorfizm w genie glikoproteiny pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A) jest skorelowany ze zwiększonym ryzykiem schizofrenii (Mattheisen i in., 2012).

Onwordi i in. (2020) w badaniu na szczurach stwierdzili, że leki przeciwpsychotyczne haloperidol i olanzapina nie mają wpływu na ekspresję SV2A. Niemniej zasugerowali, że w celu uzyskania pozytywnego efektu być może konieczna byłaby dłuższa ekspozycja na analizowane leki. Sugestię taką poparli wynikami wcześniejszych badań innych autorów (Tischbirek i in., 2012), wskazujących, że leki przeciwpsychotyczne kumulują się w pęcherzykach synaptycznych i są wydzielane podczas egzocytozy. To powoduje zależne od dawki hamowanie elektrycznie stymulowanej egzocytozy i doprowadza do znacznego wzrostu pozakomórkowego stężenia leku. Zatem leki przeciwpsychotyczne mogą mieć, zależny od zastosowania, autoinhibitorowy wpływ na transmisję synaptyczną. Autorzy

w podsumowaniu stwierdzają, że leki przeciwpadaczkowe nowej generacji, których celem jest SV2A, posiadające odmienny mechanizm działania niż leki przeciwpyschotyczne, mogą znaleźć zastosowanie wspomagające w farmakoterapii schizofrenii (Onwordi i in., 2020).

1.4. Pozycja kliniczna briwaracetamu

1.4.1. Właściwości farmakokinetyczne

Briwaracetam charakteryzuje się korzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi ze względu na swój liniowy profil oraz blisko 100-procentową biodostępność. W każdej z postaci – tabletek powlekanych, roztworu doustnego czy roztworu do wstrzykiwań dożylnych – wykazuje taką samą wartość AUC.

WCHŁANIANIE

Briwaracetam wchłania się szybko po podaniu doustnym. Średni czas, po którym osiąga stężenie maksymalne po przyjęciu bez pokarmu, wynosi 1 h, w zakresie 0,25–3 h. Natomiast maksymalne stężenie w osoczu jest nieco większe po podaniu dożylnym. Sargentini-Maier i in. (2007) przeprowadzili randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą, oceniające biodostępność oraz tolerancję po zwiększeniu pojedynczej, doustnej dawki briwaracetamu u 27 mężczyzn podzielonych na 3 grupy po 9 osób, z czego dwie grupy otrzymały doustnie briwaracetam w dawkach (10–1400 mg), a jedna placebo. Wpływ pokarmu na jego farmakokinetykę oceniono u kolejnych ośmiu pacjentów, którzy otrzymali dwie pojedyncze dawki briwaracetamu (2x150 mg) na czczo i po posiłku wysokotłuszczowym. W wyniku badań stwierdzono, że lek jest dobrze tolerowany po zwiększeniu pojedynczych dawek, które stanowiły nawet kilkukrotność oczekiwanej dawki terapeutycznej. Obecność pokarmu, w tym posiłków wysokotłuszczowych, nie wpływa na AUC, ale spowalnia t_{max} do 3 h, a stężenie maksymalne w osoczu zmniejsza o ok. 37%, natomiast stopień wchłaniania briwaracetamu pozostaje niezmienny. C_{max} jest proporcjonalne do dawki (10–1400 mg), podczas gdy wartość AUC odchyłona jest od liniowości powyżej 600 mg (Sargentini-Maier i in., 2007).

DYSTRYBUCJA

Briwaracetam, ze względu na lipofilny charakter, łatwo przenika przez błony komórkowe. Jego objętość dystrybucji jest zbliżona do objętości dystrybucji całkowitej wody w organizmie i wynosi 0,5 l/kg. W niskim stopniu wiąże się z białkami osocza ($\leq 20\%$). Ciekawe jest, że stężenia briwaracetamu zarówno w ślinie, jak i w osoczu są bardzo do siebie zbliżone. Ślina może być zatem odpowiednim materiałem do monitorowania stężeń leku, zwłaszcza przy ograniczonej możliwości pobierania próbek krwi (Rolan i in. 2008).

METABOLIZM

Briwaracetam jest metabolizowany głównie przez hydrolizę do nieaktywnego metabolitu w postaci kwasu karboksylowego (około 60% eliminacji) oraz na drodze hydroksylacji bocznej grupy propylowej (około 30% eliminacji). Hydroliza grupy amidowej, w wyniku której powstaje metabolit kwasu karboksylowego (34% dawki w moczu), zachodzi przy udziale amidazy wątrobowej i pozawątrobowej (Sargentini-Maier i in., 2008). W hydroksylacji briwaracetamu uczestniczy przede wszystkim CYP2C19. Osoby, które mają obniżoną aktywność tego izoenzymu, tzw. słabi metabolizery, będzie cechowała większa ekspozycja na standardowe dawki briwaracetamu i zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Pacjenci z fenotypem „słabego metabolizera” CYP2C19 lub ci, którzy przyjmują leki hamujące CYP2C19, mogą wymagać zmniejszenia dawki. Około 2% mieszkańców Kaukazu, 4% Afroamerykanów i 14% Chińczyków to osoby z takim właśnie fenotypem. Wykazano, że interakcja z ryfampicyną (silnym induktorem enzymatycznym) zmniejsza ekspozycję na briwaracetam o 45%, prawdopodobnie poprzez indukcję wspomnianego szlaku CYP2C19 (Stockis i in., 2016).

ELIMINACJA

Główną drogą eliminacji metabolitów briwaracetamu z organizmu są nerki. W przeciągu 72 h od przyjęcia leku ponad 95% dawki jest wydalany z moczem, z czego 8–11% – w postaci niezmienionej. Z kałem lek wydala się w nieznacznej ilości, poniżej 1% (Rosentiel, 2007).

Tabela 1. Właściwości farmakokinetyczne briwaracetamu w różnych grupach pacjentów (oprac. na podstawie: Sargentini-Maier i in., 2008; Sargentini-Maier i in., 2012; Stockis i in., 2013; Schoemaker i in., 2017).

Grupa pacjentów	Farmakokinetyka leku
Pacjenci w wieku > 65 lat	U osób w podeszłym wieku (65–79 lat, z klirensiem kreatyniny 53 do 98 ml/min), przyjmujących briwaracetam w dawce dobowej 400 mg w dwóch dawkach podzielonych, okres półtrwania briwaracetamu w osoczu wyniósł 7,9 h oraz 9,3 h w grupach odpowiednio: od 65 do 75 lat oraz > 75 lat.
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min wykazano, że wartość AUC briwaracetamu w osoczu nieznacznie wzrosła w porównaniu z wartościami u zdrowych osób z grupy kontrolnej. Natomiast AUC metabolitów: kwasowego, hydroksylowego oraz hydroksykwasowego wzrosła odpowiednio: 3-, 4- i 21-krotnie. W przypadku metabolitu hydroksykwasowego badania kliniczne nie wykazały żadnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem. Briwaracetamu nie badano u pacjentów poddawanych hemodializie.
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby	Na podstawie analizy farmakokinetyki u pacjentów z marskością wątroby (stopień A, B i C w skali Child–Pugh) stwierdzono zbliżone zwiększenie ekspozycji na briwaracetam, niezależnie od nasilenia choroby (50%, 57% i 59%) w stosunku do grupy kontrolnej.
Dzieci i młodzież	W wyniku badania farmakokinetycznego trwającego powyżej 3 tygodni, w którym cotygodniowo zwiększano dawki briwaracetamu, oceniono 99 uczestników w wieku od 1 miesiąca do < 16 lat. Lek podawano w roztworze doustnym w dawkach zwiększanych co tydzień i wynoszących około 1 mg/kg m.c./dobę, 2 mg/kg m.c./dobę i 4 mg/kg m.c./dobę. Zostały one dostosowane do masy ciała i nie przekroczyły odpowiednio: 50 mg/dobę, 100 mg/dobę oraz 200 mg/dobę. Po trzecim tygodniu doświadczenia uczestnicy mogli być zakwalifikowani do udziału w długoterminowym badaniu obserwacyjnym z kontynuacją leczenia w ostatniej podanej dawce. Zaobserwowano proporcjonalność stężenia w osoczu od dawki we wszystkich grupach wiekowych. Modelowanie farmakokinetyczne w populacji wykazało, że po podaniu dwa razy na dobę dawki 2,0 mg/kg m.c. średnie stężenia w osoczu w fazie stacjonarnej są identyczne jak u dorosłych przyjmujących lek w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

1.4.2. Właściwości farmakologiczne briwaracetamu

W badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, Ryvlin i in. (2014) oceniali skuteczność briwaracetamu w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku 16–70 lat z niekontrolowanymi napadami częściowymi. Kryterium włączenia było występowanie co najmniej dwóch napadów częściowych w miesiącu w okresie trzech miesięcy przed badaniem przesiewowym. Pacjenci losowo otrzymywali lek w dawce 20, 50 lub 100 mg na dobę bądź placebo. Jednocześnie codziennie rejestrowali występowanie napadów na kartach zapisów, które były analizowane i omawiane z badaczem podczas każdej wizyty kontrolnej. U dorosłych z niekontrolowanymi napadami częściowymi pierwotna analiza skuteczności leku w dawce 50 mg na dobę nie była statystycznie istotna. Natomiast briwaracetam

w dawce dwukrotnie wyższej (100 mg na dobę) zmniejszył częstość napadów o 11,7% na tydzień w porównaniu z placebo, co dało istotność statystyczną ($p = 0,037$). Procentowe zmniejszenie częstości napadów częściowych w ciągu tygodnia poddano analizie statystycznej za pomocą testu Wilcoxon–Manna–Whitneya, która potwierdziła przeciwdrgawkową skuteczność leku stosowanego w dawce 100 mg na dobę (Ryvlin i in., 2014).

Pomimo szerokiej gamy leków przeciwpadaczkowych dostępnych na rynku znaczny odsetek pacjentów nie osiąga zadowalającej kontroli napadów padaczkowych, co powoduje znaczne ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności, a w konsekwencji – znaczący spadek jakości życia tych pacjentów. Sytuacja ta występuje szczególnie często u chorych z padaczką uogólnioną, dla których dostępnych jest bardzo niewiele schematów farmakoterapii, a interwencja chirurgiczna nie jest wskazana.

W świetle powyższych obserwacji przeprowadzono badanie kliniczne, którego celem była ocena skuteczności i tolerancji briwaracetamu w padaczkach uwarunkowanych genetycznie. Było to wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe rekrutujące wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli terapię briwaracetamem w 2016 i 2017 roku. Zakwalifikowano łącznie 61 pacjentów w wieku 9–90 lat, w tym 41 kobiet (67%), 12 dzieci lub młodzieży w wieku < 18 lat (20%) oraz 2 osoby (3%) w wieku powyżej 65 lat. W sumie u szesnastu badanych (26%) zdiagnozowano młodzieńczą epilepsję miokloniczną (zespół Janza), u czterech (7%) – epilepsję dziecięcą, u trzech (5%) – mioklonię powiek z napadami nieświadomości (zespół Jeavonsa), u dwóch (3%) – astmatyczną miokloniczną padaczkę i u trzydziestu sześciu (59%) – inne postacie padaczki uwarunkowane genetycznie. Ze względu na powyższe zaburzenia zakwalifikowani do badania pacjenci przyjmowali wcześniej inne leki przeciwpadaczkowe, m.in. kwas walproinowy, topiramę, zonisamid czy etosuksymid. Następnie rozpoczęto terapię briwaracetamem, której czas trwania był zróżnicowany i mieścił się w przedziale od 7 dni do 24 miesięcy. W ciągu 3 miesięcy terapii 36% badanych było wolnych od napadów padaczkowych albo zgłaszało ich zmniejszenie o co najmniej 50%. U 51% pacjentów nie zaobserwowano zmiany w częstości występowania drgawek, a u 5% nastąpił ich wzrost. Wyniki tych badań pokazały także, że przy stosowaniu briwaracetamu przez okres powyżej 6 oraz powyżej 12 miesięcy możliwa jest redukcja lub nawet całkowite ustąpienie objawów u osób z padaczką uwarunkowaną genetycznie (Strzelczyk i in., 2018).

W innym, późniejszym badaniu oceniano skuteczność i tolerancję briwaracetamu w populacji pacjentów z padaczką lekooporną. Objęto nim 38 pacjentów, którzy przyjmowali lek przez średnio 8 miesięcy. Badacze wykazali korzystny profil jego bezpieczeństwa w leczeniu wspomagającym również w grupie pacjentów z padaczką oporną na wcześniej stosowane leczenie. Natomiast brak skuteczności działania leku oszacowano na ok. 35% objętych badaniem (Lafortune i in., 2020).

1.4.3. Wskazania do stosowania leku

Briwaracetam jako lek przeciwpadaczkowy trzeciej generacji został zatwierdzony przez FDA do stosowania w padaczce w 2016 roku, rekomendowany do leczenia częściowych napadów u dorosłych oraz młodzieży od 16 roku życia. Wykazano, że briwaracetam jest również skuteczny w napadach uogólnionych. Aby to potwierdzić, przeprowadzono randomizowane, kontrolowane badanie placebo z podwójnie ślepą próbą, badające profil bezpieczeństwa i tolerancji briwaracetamu (w zindywidualizowanych dawkach dostosowanych w zakresie od 20 mg/dobę do 150 mg/dobę) u pacjentów z częściowymi lub uogólnionymi padaczkami lekoopornymi. Częstość napadów częściowych w ciągu tygodnia w grupie przyjmującej briwaracetam w porównaniu z placebo zmniejszyła się o 7,3%. Natomiast w grupie pacjentów z napadami uogólnionymi liczba dni z objawami padaczki w ciągu tygodnia zmniejszyła się z 1,42% do 0,63% podczas leczenia briwaracetamem i z 1,47% do 1,26% w okresie przyjmowania placebo (Kwan i in., 2014).

1.4.4. Przeciwwskazania i ograniczenia w stosowaniu leku

Podstawowym przeciwwskazaniem do stosowania briwaracetamu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub inne pochodne pirolidonu. Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania briwaracetamu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie. W grupie pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć niższe dzienne maksymalne dawkowanie, tj. 150 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych.

1.4.4.1. Bezpieczeństwo stosowania briwaracetamu

Briwaracetam ma korzystny profil bezpieczeństwa: działania niepożądane zgłaszane podczas jego stosowania są łagodne do umiarkowanych i zwykle nie wpływają na efekty leczenia. Dodatkowo wydają się być przejściowe i zmniejszają się stopniowo w trakcie terapii. U dorosłych pacjentów obejmują głównie senność, zmęczenie i zawroty głowy. Nasilenie senności wywołanej przez briwaracetam, oceniane na podstawie testów psychometrycznych, jest związane z dawką 600 mg i manifestuje się zmniejszeniem uwagi, koordynacji ruchowej i czujności. Nawet w przypadku przyjęcia bardzo dużych dawek (do 800 mg/dobę) briwaracetam nie wpływa na czynność serca. Podawanie leku dwa razy na dobę zmniejsza wahania stężenia w osoczu i minimalizuje działania niepożądane obserwowane u zdrowych mężczyzn. Powyższe wnioski stwierdzono na podstawie badań klinicznych, które objęły pacjentów leczonych briwaracetamem oraz tych, którym podawano placebo (French i in., 2010; Ryvlin i in., 2014; Biton i in., 2014; Kwan i in., 2014; Klein i in., 2015). Odsetek pacjentów skarżących się na co najmniej jedno działanie niepożądane był istotnie wyższy u osób przyjmujących briwaracetam w porównaniu z placebo. Jednakże większość z nich była łagodna lub umiarkowana, a wskaźnik zaprzestania terapii z powodu działań niepożądanych był bardzo niski i zbliżony w obu grupach.

1.4.4.2. Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane związane z terapią briwaracetamem to: zawroty głowy, zmęczenie, senność, nudności i wymioty, a także objawy psychiatryczne, takie jak drażliwość, bezsenność, depresja oraz zmiany behawioralne. Ogólnie częstość występowania skutków ubocznych zaistniałych w trakcie leczenia wynosiła 66,9% w przypadku briwaracetamu w porównaniu z 62,8% w przypadku placebo. Najczęściej zgłaszanymi, tj. u $\geq 5\%$ pacjentów, były: senność (13,3%), ból głowy (10,5%), zawroty głowy (10,0%) i zmęczenie (8,2%). Częstość występowania działań niepożądanych związanych z zaburzeniami psychicznymi wynosiła 11,3% w przypadku briwaracetamu w porównaniu z 8,2% w przypadku placebo. Stosunkowo rzadko dochodziło do zaburzeń behawioralnych i drażliwości, zgłosiło je bowiem 2,7% pacjentów leczonych briwaracetamem w porównaniu z 1,5% pacjentów otrzymujących placebo. Gniew, agresja i pobudzenie były zgłaszane tylko przez $\leq 1\%$ pacjentów otrzymujących właściwy lek. Niezbyt często pojawiały się w trakcie leczenia efekty uboczne, potencjalnie związane z psychozą, w tym zaburzenia psychotyczne, halucynacje słuchowe, złudzenie, omamy wzrokowe. Nie stwierdzono dodatkowych objawów niepożądanych u pacjentów, którym podawano lek drogą dożylną (Brandt i in., 2020).

Do objawów depresyjnych dochodziło u 8% pacjentów stosujących lek, podobnie kształtowała się częstość występowania zachowania agresywnego, a 4% badanych zgłosiło jedno i drugie. Działania uboczne na tle psychicznym porównano z tymi powodowanymi przez lewetiracetam. W sumie 91,6% pacjentów otrzymywało wcześniej lewetiracetam, z których około połowa przerwała terapię z powodu psychiatrycznych działań niepożądanych. W przypadku briwaracetamu było to tylko 23%, co sugeruje, że jest on lepiej tolerowany przez pacjentów z zaburzeniami psychicznymi niż lewetiracetam (Theochari i in., 2019).

1.4.4.3. Interakcje z innymi lekami

Briwaracetam w niewielkim stopniu zmniejsza aktywność enzymów CYP450 w ludzkich hepatocytach. W przypadku jednoczesnego podawania z midazolamem, który jest w znacznym stopniu metabolizowany przez izoenzymy CYP3A, potwierdzono, że dawki briwaracetamu do 150 mg na dobę nie mają znaczącego wpływu na aktywność CYP3A (Stockis i in., 2015). W przypadku gemfibrozylu,

inhibitora CYP2C9 oraz CYP2C8, jedyną zaobserwowaną zmianą jest niewielkie zmniejszenie stężenia metabolitu hydroksykwasu w osoczu i moczu. Ponieważ gemfibrozyl nie wpływa na parametry kinetyczne, briwaracetam można zatem bezpiecznie podawać jednocześnie z inhibitorem CYP2C8 lub CYP2C9 (Nicolas i in., 2012). Na podstawie badania wpływu ryfampicyny (induktora CYP3A4, -2B6, -2C8, -2C9 i -2C19) na farmakokinetykę stwierdzono 45-procentowy spadek AUC briwaracetamu, co sugeruje, że u pacjentów otrzymujących jednocześnie oba te leki może być konieczne zwiększenie dawki briwaracetamu (Stockis i in., 2016).

Meta-analiza 5 randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą (n = 1402) wykazała, że briwaracetam w dawce 50–200 mg/dobę nie wpływa na stężenie innych leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi. W analizie nie stwierdzono interakcji pomiędzy briwaracetamem a takimi lekami jak: lakozamid, lamotrygina, klobazam, klonazepam, lewetiracetam, fenobarbital, okskarbazepina, fenytoina, pregabalina, kwas walproinowy, topiramát czy zonisamid. Jedynie stężenie epoksydu karbamazepiny, aktywnego metabolitu karbamazepiny, było zwiększone około dwukrotnie w porównaniu z wartościami wyjściowymi ze względu na hamowanie przez briwaracetam hydrolazy epoksydowej (enzymu metabolizującego epoksyd karbamazepiny) (Moseley i in., 2019). Nie stwierdzono jednak związku między stężeniem epoksydu karbamazepiny a objawami niepożądanymi (Fakhoury i in., 2015).

Wpływ briwaracetamu na farmakokinetykę karbamazepiny u dorosłych z padaczką został dodatkowo oceniony w otwartym badaniu I fazy, w którym stopniowo zwiększano dawkę leku. U pacjentów leczonych karbamazepiną lub karbamazepiną i walproinianem stężenie epoksydu karbamazepiny w osoczu było około dwukrotnie wyższe w skojarzeniu z briwaracetamem podawanym dwa razy na dobę. Natomiast nie stwierdzono zmian w stężeniu karbamazepiny lub walproinianu, a także żadnych klinicznych działań niepożądanych. Dlatego nie jest wymagana modyfikacja dawki briwaracetamu przy jednoczesnym stosowaniu z karbamazepiną czy walproinianem (Sargentini-Maier i in., 2016).

Na podstawie badania *in vitro* stwierdzono, że briwaracetam słabo hamuje metabolizm fenytoiny poprzez wpływ na CYP2C19. Analiza interakcji farmakokinetycznych u pacjentów z padaczką wykazała, że ponadterapeutyczna dawka briwaracetamu wynosząca 400 mg/dobę zwiększała ekspozycję na fenytoinę o około 20%, w wyniku czego nie przewiduje się, że zalecane dawki briwaracetamu będą miały wpływ na ekspozycję na fenytoinę (Moseley i in., 2020).

U zdrowych kobiet nie zaobserwowano interakcji między briwaracetamem w dawce 100 mg/dobę a złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi: 30 µg etynyloestradiolu, 150 µg lewonorgestrelu (Stockis i in., 2014). Natomiast subterapeutyczna dawka briwaracetamu, tj. 400 mg/dobę, i jednoczesne stosowanie antykoncepcji, u zdrowych kobiet spowodowały zmniejszenie o 27% stężenia etynyloestradiolu i o 23% lewonorgestrelu w osoczu. Jednakże nie zaobserwowano zmian stężeń hormonów endogennych, a u żadnej z kobiet nie wystąpiła owulacja (Stockis i in., 2013).

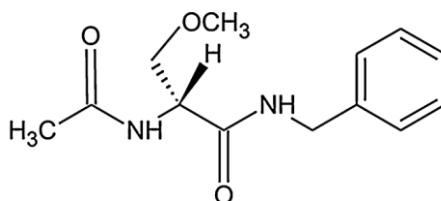
Chociaż nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych między briwaracetamem a alkoholem, doniesiono, że podawanie briwaracetamu zwiększa wpływ alkoholu na funkcje psychoruchowe, uwagę i pamięć u zdrowych mężczyzn (Watanabe, 2016). W przeciwieństwie do lewetiracetamu briwaracetam nie jest substratem transporterów MDR1, MRP1 i MRP2 (Moseley i in., 2020). Jak udowodniono na podstawie wcześniejszych badań, molekuly te są istotnie związane z padaczką lekooporną (Löscher i in., 2011). Zatem w tym przypadku briwaracetam zyskuje znaczącą przewagę nad swoim poprzednikiem lewetiracetamem.

Tabela 2. Interakcje briwaracetamu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (oprac. na podstawie: Moseley i in., 2019; Moseley i in., 2020).

Lek przeciwpadaczkowy podawany jednocześnie	Wpływ leków przeciwpadaczkowych na stężenie briwaracetamu w osoczu	Wpływ briwaracetamu na stężenie leków przeciwpadaczkowych w osoczu
Karbamazepina	AUC 29% ↓ Cmax 13% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki	Karbamazepina – brak Epoksyd karbamazepiny ↑ (patrz powyżej w tekście) Brak konieczności modyfikacji dawki
Klobazam	Brak danych	Brak
Klonazepam	Brak danych	Brak
Lakozamid	Brak danych	Brak
Okskarbazepina	Brak	Brak (pochodna monohydroksylowa, MHD)
Fenobarbital	AUC 19% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki	Brak
Fenytoina	AUC 21% ↓ Brak konieczności modyfikacji dawki	Brak AUC 20% ↑ Cmax 20% ↑
Pregabalina	Brak danych	Brak
Topiramat	Brak	Brak
Kwas walproinowy	Brak	Brak
Zonisamid	Brak danych	Brak

2. Lakozamid

Kolejny lek przeciwpadaczkowy nowej generacji, lakozamid (Ryc. 2), jest aminokwasem funkcjonalizowanym o budowie chemicznej opartej na cząsteczce D-seryny i właściwościach amfifilowych (Beydoun i in., 2009). Według systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS) należy do klasy I. Wskazuje to na jego dobrą rozpuszczalność w wodzie, umożliwiającą szybkie i całkowite wchłonięcie leku po podaniu doustnym, oraz wysoką przenikalność przez bariery biologiczne, a dzięki lipofilności również przez barierę krew–mózg (Cawello, 2015).



Rycina 2. Struktura chemiczna lakozamidu (Rogawski i in., 2015).

2.1. Mechanizm działania leku

Lakozamid, w przeciwieństwie do innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak karbamazepina czy lamotrygina, nie wpływa na szybką inaktywację kanału sodowego bramkowanego napięciem, na właściwości aktywacyjne oraz stan spoczynkowy lub zamknięty tego kanału. Natomiast w sposób wybiórczy nasila powolną inaktywację kanałów sodowych zależnych od napięcia (Doty i in., 2007;

Rogawski i in., 2015), co powoduje normalizację progów aktywacji oraz zmniejszenie patofizjologicznej aktywności komórek nerwowych i poprawia w efekcie kontrolę nadpobudliwości neuronów (Doty i in., 2007).

Ponadto lakoamid wiąże się z pośredniczącym w odpowiedzi na kolapsynę białkiem-2 (CRMP-2) (Kellinghaus 2009), co w konsekwencji hamuje zespół mikrotubul oraz wzrost neurytów (Liu i in., 2016). Białka z rodziny CRMP (ang. *collapsin response mediator protein*) są zaangażowane w regulację rozwoju układu nerwowego (Abramowicz i Gos, 2015), a CRMP-2 bierze udział w różnicowaniu neuronalnym (Inagaki i in., 2001). Wiadomo, że neurony składają się z dwóch strukturalnie i funkcjonalnie różnych części: aksonu (neurytu) oraz dendrytów. Wydłużenie jednego z niedojrzałych neurytów jest niezbędne do specyfikacji aksonu. Białko CRMP-2 indukuje agregację mikrotubul w rejonie stożka wzrostu, co w efekcie stymuluje wzrost aksonu. Natomiast fosforylacja CRMP-2 powoduje odłączenie się białka od mikrotubul, prowadzi to do zapadnięcia się stożka wzrostu i zahamowania wydłużania się aksonu (Abramowicz i Gos, 2015).

Jak już wcześniej wspomniano, CRMP-2 jest białkiem cytozolowym pośredniczącym w polaryzacji neuronów, czyli specyfikacji na akson i dendryt oraz wzroście aksonów. Jego wysoką ekspresję obserwuje się w rozwijającym się układzie nerwowym. Ważną rolę w tych procesach odgrywa ufosforylowana forma tego białka (Wang i in., 2018).

W piśmiennictwie podkreśla się znaczącą rolę białka CRMP-2 w neurofizjologii oraz patogenezie chorób ośrodkowego układu nerwowego. Stwierdzono, że ekspresja i/lub modyfikacje potranslacyjne tego białka są wyraźnie zmienione w chorobie Alzheimera, schizofrenii i prawdopodobnie również w przypadku innych chorób (Hensley i in., 2011).

2.2. Aktywność farmakologiczna lakoamidu w badaniach przedklinicznych

2.2.1. Badania dotyczące aktywności przeciwpadaczkowej

Wang i in. (2018) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena skuteczności lakoamidu w ograniczeniu strat komórek nerwowych w obrębie hipokampa oraz w hamowaniu tworzenia włókien kiciastych (hipokampa) (ang. *mossy fiber sprouting*, MFS) u szczurów ze stanem padaczkowym indukowanym wstrzyknięciem kwasu kainowego. W trakcie doświadczenia zbadano zależność między lakoamidem, ekspresją białka CRMP-2 oraz MFS (Wang i in., 2018).

Stan padaczkowy, czyli czynność napadowa trwająca dłużej niż 30 minut, jest stanem zagrożenia życia, który może prowadzić do rozwoju przewlekłej padaczki. Okres bezobjawowy trwający od wystąpienia stanu padaczkowego do pojawienia się pierwszego spontanicznego napadu nawracającego może wynosić od kilku miesięcy do kilku lat. W tym czasie można zaobserwować zachodzące w obrębie hipokampa zmiany morfologiczne polegające na utracie neuronów oraz wystąpieniu MFS (Wang i in., 2018). Stan padaczkowy prowokowano w znieczuleniu poprzez wstrzyknięcie kwasu kainowego do ciała migdałowatego szczura. Zmiany ekspresji białka CRMP-2 zbadano metodą Western blot, natomiast zmiany histologiczne – poprzez specyficzne barwienie martwych komórek i MFS. Autorzy stwierdzili, że następstwem stanu padaczkowego był podwyższony poziom ekspresji CRMP-2 oraz obniżona ekspresja p-CRMP-2. Podanie lakoamidu odwróciło ten efekt, a także stłumiło spontaniczne, nawracające napady. Zaobserwowano również zmniejszenie zarówno MFS, jak i strat komórek nerwowych w obrębie hipokampa (Wang i in., 2018).

Wyniki tego badania sugerują, że oprócz skuteczności przeciwnapadowej lakoamid wykazuje też działanie neuroprotekcyjne oraz hamuje rozwój padaczki. Prawdopodobnie białko CRMP-2 jest zaangażowane w mechanizm, dzięki któremu lakoamid hamuje MFS i może okazać się nowym celem terapeutycznym w leczeniu epileptogenezy (Wang i in., 2018).

Natomiast Luszczki i in. (2017) przeprowadzili badanie na myszach, którego celem była ocena interakcji pomiędzy retigabiną a lakoamidem. Uzyskali pozytywne wyniki i stwierdzili, że taka postać terapii skojarzonej mogłaby okazać się korzystna również u pacjentów z lekooporną padaczką (Luszczki i in., 2017).

2.2.2. Badania dotyczące innych kierunków działania lakozamidu

NEUROPATIE

Solmaz i in. (2015) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena działań lakozamidu: przeciwzapalnego oraz hamującego proces peroksydacji lipidów. W trakcie doświadczenia mierzono ekspresję czynnika martwicy nowotworu (TNF-alfa), białka C-reaktywnego (CRP), aldehydu malonowego (MDA) oraz krwinek białych (WBC). Wykorzystano również elektroneuromiografię pozwalającą ocenić składowy potencjał czynnościowy mięśni. Eksperyment przeprowadzono u szczurów w krytycznym stadium neuropatii indukowanym sepsą. Stan krytyczny neuropatii (CIN) może wystąpić w przebiegu chorób z ciężką reakcją układową, szczególnie w sepsie, a najbardziej widoczną cechą kliniczną jest osłabienie mięśni. W trakcie doświadczenia gryzonie zostały przydzielone do pięciu grup. Pierwszą grupę (kontrolną) stanowiły zwierzęta nieoperowane, drugą – poddane „operacji placebo”. Trzy kolejne grupy miały wykonane zabiegi podwiązania i nakłucia jelita ślepego (CLP). Grupa trzecia była nieleczona, natomiast czwartej podawano 20 mg/kg, a piątej 40 mg/kg lakozamidu. Na podstawie analizy uzyskanych wyników stwierdzono, że lakozamid, ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne oraz hamowanie peroksydacji lipidów, może mieć korzystne działanie w początkowym etapie stanu krytycznego neuropatii indukowanego sepsą (Solmaz i in., 2015).

UZALEŻNIENIE OD ALKOHOLU

Sharma i in. (2019) przeprowadzili eksperyment, którego celem była ocena wpływu lakozamidu na indukowane etanolem warunkowane preferencje miejsca (CPP) oraz rolę białka CRMP-2 w tym procesie. Oceniono też wpływ lakozamidu na zachowania powiązane z odstawieniem etanolu, niepokój oraz przynębienie (Sharma i in., 2019). Warunkowana preferencja miejsca to standardowy przedkliniczny model behawioralny wykorzystywany w badaniach na zwierzętach, często w kierunku uzależnień (Prus i in., 2009). Badanie zostało przeprowadzone u myszy, a z analizy otrzymanych danych wynika, że lakozamid zmniejszał warunkowaną preferencję miejsca indukowaną etanolem, prawdopodobnie poprzez zmniejszenie poziomu CRMP2 w regionie hipokampa. Natomiast lek nie łagodził objawów odstawienia etanolu, jakkolwiek autorzy sugerują, że lakozamid powinien być dalej badany w aspekcie uzależnienia od etanolu (Sharma i in., 2019). We wcześniej przeprowadzonych badaniach na gryzoniach inni autorzy stwierdzili, że lakozamid podawany ogólnoustrojowo zmniejszał ilość spożywanego alkoholu (Liu i in., 2016).

CHOROBA ALZHEIMERA

Badanie opracowane przez Bang i in. (2015) miało na celu sprawdzenie wpływu lakozamidu podawanego dootrzewnowo na pamięć oraz poziom deacetylazy histonów w mózgu szczura. Do oceny wykorzystano szczury z amnezją indukowaną za pomocą skopolaminy (3 mg/kg i.p.), które poddano następnie takim testom behawioralnym jak uniesiony labirynt krzyżowy, test rozpoznawania przedmiotu oraz labirynt ramion promienistych. Zbadano również poziom acetylocholinoesterazy i deacetylazy histonów w korze mózgowej. Lakozamid podawany szczurom w dawce 30 mg/kg znacząco skracał czas ich przejścia z otwartego do zamkniętego ramienia (w teście uniesionego labiryntu krzyżowego). W teście rozpoznawania przedmiotu istotnie wydłużał czas przebywania w okolicy znanego przedmiotu, a skracał go w przypadku nieznanego obiektu. W teście labiryntu ramion promienistych zauważono, że lakozamid w dawce 30 mg/kg zmniejszał ilość błędów popełnianych przez zwierzęta w testach przeprowadzonych po 1 h, 3 h oraz 24 h od podania leku. Powyższe wyniki wskazują, że lakozamid łagodzi zaburzenia pamięci prawdopodobnie w wyniku hamowania deacetylazy histonów. Nie obserwowano zmian w poziomie acetylocholinoesterazy u szczurów. Autorzy sugerują, że korzystny wpływ leku na procesy pamięciowe stwarza perspektywę wykorzystania go w leczeniu choroby Alzheimera (Bang i in., 2015).

2.3. Pozycja kliniczna lakozamidu

2.3.1. Wskazania do stosowania leku

Lakozamid jest lekiem dopuszczonym do stosowania w Unii Europejskiej oraz Stanach Zjednoczonych w monoterapii i terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych oraz częściowych wtórnie uogólnionych u cierpiących na padaczkę dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 4 roku życia (Hoy, 2018).

Vossler i in. (2016) przeprowadzili badanie skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu stosowanego w długotrwałej monoterapii u pacjentów cierpiących na napady częściowe. Badaniem objęto osoby w wieku 16–69 lat, którym podawano lek w dawce od 100 mg/dobę do 800 mg/dobę (średnia dawka 500 mg). Wykazano, że długotrwała terapia lakozamidem jest dobrze tolerowana przez osoby z napadami częściowymi. Ogólny profil bezpieczeństwa jest zgodny z obserwowanym w badaniu SP902; nie wyrażono nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa, co potwierdza zasadność stosowania tego leku w monoterapii napadów częściowych u dorosłych (Vossler i in., 2016).

Wcześniej Chung i in. (2010) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lakozamidu stosowanego w dawce 400 mg/dobę i 600 mg/dobę w terapii wspomagającej u pacjentów z niekontrolowanymi napadami częściowymi (wtórnie uogólnione lub nie), którzy przyjmują jednocześnie od jednego do trzech leków przeciwpadaczkowych. Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie zostało przeprowadzone na grupie pacjentów w wieku 16–70 lat. Pacjenci przyjmowali lakozamid w dawce 400 mg/dobę bądź 600 mg/dobę lub placebo. Dawka początkowa lakozamidu wynosiła 100 mg/dobę i była stopniowo zwiększana do uzyskania docelowej. W trakcie badania 82,1% pacjentów przyjmował jednocześnie od dwóch do trzech leków przeciwpadaczkowych, a były to: lewetiracetam, lamotrygina, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, topiramát, walproinian oraz zonisamid.

Analiza uzyskanych danych wykazała, że terapia wspomagająca lakozamidem skutkuje zmniejszeniem częstości napadów częściowych (wtórnie uogólnionych lub nie) u pacjentów w wieku 16–70 lat przyjmujących lek w dawce 400 mg/dobę bądź 600 mg/dobę (Chung i in., 2010).

Lakozamid jest też dobrze tolerowanym i skutecznym lekiem przeciwpadaczkowym wykorzystywanym w leczeniu lekoopornej padaczki częściowej oraz stanu padaczkowego u dzieci. Nie ma jednak wystarczających badań randomizowanych potwierdzających jego efektywność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów pediatrycznych (Ortiz de la Rosa i in., 2018).

2.3.2. Farmakokinetyka lakozamidu

UWALNIANIE I WCHŁANIANIE LEKU

Lakozamid podawany doustnie szybko i prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Jego biodostępność wynosi 100% i nie zmienia się w obecności pokarmu (Halford i in., 2009; Bialer i in., 2004). Całkowite wchłonięcie leku zachodzi w ciągu 4 godzin (Halford i in., 2009), a maksymalne stężenie w osoczu osiąga się od 1 do 4 godzin po przyjęciu, zgodnie z liniowym wzrostem stężenia do dawki (Kellinghaus, 2009). Lek wykazuje nieznaczny efekt pierwszego przejścia (Doty i in., 2007).

Bezpieczeństwo i tolerancja lakozamidu podawanego drogą doustną i dożylną są porównywalne. Wykazano to w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, podczas którego zastąpiono lakozamid w formie doustnej dożylnym jego wlewem trwającym 30 i 60 minut (Doty i in., 2007; Biton i in., 2008). Stwierdzono, że zarówno biodostępność, jak i farmakokinetyka tej samej dawki leku podanej w formie wlewu dożylnego (po 30 i 60 minutach) oraz postaci doustnej są zbliżone (Doty i in., 2007).

Stopień wiązania lakozamidu z białkami osocza zarówno u osób zdrowych, jak i pacjentów cierpiących na napady częściowe jest niski i wynosi około 15%. Natomiast objętość dystrybucji wynosi 0,6 l/kg, co oznacza, że lek rozmieszcza się we wszystkich płynach organizmu i wykazuje niskie powinowactwo do tkanek obwodowych i nie kumuluje się w organizmie (Cawello, 2015).

METABOLIZM I WYDALANIE LEKU

Biologiczny okres półtrwania lakozamidu wynosi 12–14 h u osób młodych, natomiast u osób starszych jest to 14–16 h (Cawello, 2015). Około 40% leku jest wydalany w postaci niezmienionej z moczem (Beydoun i in., 2009; Abou-Khalil, 2016). Eliminacji nerkowej podlegają również produkty powstające w wyniku przemian metabolicznych w wątrobie, głównie przy udziale izoenzymów CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 (Halford i in., 2009). Głównym metabolitem lakozamidu jest nieaktywny farmakologicznie O-desmetylolakozamid, który powstaje w wyniku demetylacji przy udziale cytochromu CYP2C19 (Cawello, 2015).

Po doustnym bądź dożylnym podaniu znakowanego radioizotopem lakozamidu stwierdzono około 95% radioaktywności w moczu oraz < 0,5% w kale (De Biase i in., 2017). Przy schemacie dawkowania dwa razy na dobę stan stacjonarny w osoczu uzyskuje się po 3 dniach stosowania leku (Becerra i in., 2011).

Generalnie podczas terapii lakozamidem nie ma potrzeby monitorowania jego stężenia we krwi (Halford i in., 2009). Stąd monitorowanie terapeutyczne leku (ang. *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) nie jest wykonywane rutynowo, jednakże są sytuacje, w których może okazać się ono przydatne. Dotyczy to pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy wątrobowe, osób z obniżoną czynnością nerek bądź dializowanych oraz starszych (Schultz i in., 2020).

Z badania przeprowadzonego przez Yamamoto i in. (2020) wynika, że terapeutyczny monitoring lakozamidu okazał się klinicznie przydatny u pacjentów przyjmujących jednocześnie fenytoinę, karbamazepinę czy fenobarbital, co pozwalało na indywidualizację terapii (Yamamoto i in., 2020).

Farmakokinetyka lakozamidu u dzieci w przedziale wiekowym ≥ 4 i < 16 jest podobna jak u dorosłych (Hoy, 2018).

2.3.3. Bezpieczeństwo stosowania lakozamidu

2.3.3.1. Przeciwwskazania i ograniczenia w stosowaniu lakozamidu

Zaburzenie czynności nerek może prowadzić do wielu zmian w profilu farmakokinetycznym leków oraz ich metabolitów. Lakozamid jest eliminowany głównie przez nerki, dlatego ważna jest ocena wpływu zaburzeń funkcjonowania nerek na farmakokinetykę leku (Cawello i in., 2013).

Z badania przeprowadzonego przez Cawello i in. (2013) wynika, że w przypadku chorych z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki lakozamidu. Natomiast jest to konieczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto należy rozważyć uzupełnienie dawki u chorych dializowanych, ponieważ około 50% lakozamidu jest usuwane z osocza w trakcie hemodializy (Cawello i in., 2013).

Zmniejszenie dawki o 25% jest zalecane u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, schyłkową niewydolnością nerek oraz łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby. Natomiast lek przeciwwskazany jest u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (Farrokh i in., 2019).

Lakozamid należy też stosować ostrożnie u pacjentów kardiologicznych z rozpoznanymi zaburzeniami układu bódźco-przewodzącego serca, takimi jak blok przedsionkowo-komorowy I, II lub wyższych stopni, w zespole chorej zatoki bez rozrusznika serca, a także w kanałopatiach sodowych (Zespół Brugada). Większej uwagi podczas terapii lakozamidem wymagają pacjenci z ciężkimi chorobami mięśnia sercowego (niedokrwienie lub niewydolność) oraz strukturalnymi chorobami serca, a także stosujący jednocześnie leki wydłużające odstępn PR. U takich pacjentów zaleca się wykonanie

badania EKG zarówno przed rozpoczęciem terapii lakozamidem, jak i po osiągnięciu stanu stacjonarnego (Cawello i in., 2014).

Zaleca się zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania lakozamidu z silnymi inhibitorami CYP2C9 (np. flukonazolem) oraz CYP3A4 (np. klarytromycyną, ketokonazolem, rytonawirem) (Mula, 2016).

Farmakoterapia lakozamidem powinna być spersonalizowana i uwzględniać działania niepożądane w grupach podwyższonego ryzyka.

2.3.3.2. Działania niepożądane leku

TERAPIA WSPOMAGAJĄCA W NAPADACH CZĘŚCIOWYCH U DOROSŁYCH

Najczęściej pojawiające się w trakcie terapii lakozamidem objawy niepożądane to: zawroty i bóle głowy, nudności oraz diplopia, czyli podwójne widzenie (z czego zawroty głowy, nudności oraz diplopia są uważane za związane z lekiem). Częstość występowania tych objawów wynosiła $\geq 10\%$ dla całej grupy badanych przyjmujących lakozamid w dawkach 200 mg/dobę, 400 mg/dobę lub 600 mg/dobę. W przypadku stosowania dawek 200 mg/dobę i 400 mg/dobę diplopia i nudności występowały rzadziej (Biton i in., 2015).

Poważne skutki uboczne (SAEs) obserwowane u $\geq 1\%$ leczonych lakozamidem to drgawki, zawroty głowy oraz oczopląs. Drgawki występowały z równą częstością (1,1% badanych) u stosujących 200 mg/dobę lub 400 mg/dobę lakozamidu, a także w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Pozostałe objawy odnotowano u leczonych dawką 600 mg/dobę z częstością 1,5% dla zawrotów głowy i 1,0% dla oczopląsu (Biton i in., 2015).

MONOTERAPIA LAKOZAMIDEM W NAPADACH CZĘŚCIOWYCH U DOROSŁYCH

W trakcie monoterapii lakozamidem pacjenci zgłaszali występujące bardzo często zawroty i bóle głowy, nudności oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Rzadziej pojawiały się omdlenia, zapalenie jamy nosogardła i uczucie zmęczenia (Vossler i in., 2016).

Ponadto zaobserwowano wystąpienie SAEs takich jak drgawki oraz omdlenia, odpowiednio u 2,7% i 0,7% badanych, nieznacznie częściej u stosujących dawki powyżej 300 mg/dobę (Vossler i in., 2016).

WPŁYW LEKU NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Jak wynika z badań na grupie pacjentów, którym podawano 200 mg, 400 mg lub 600 mg lakozamidu dziennie, lek nie powoduje wydłużenia odcinka QT oraz zaburzeń rytmu serca. Po 12 tygodniach leczenia zmiany szerokości zespołów QRS u pacjentów otrzymujących 200 mg i 400 mg leku bądź placebo były zbliżone. Jedynie u pacjentów otrzymujących 600 mg zaobserwowano nieznaczne poszerzenie QRS, a u nielicznych pacjentów wystąpił blok przedsionkowo-komorowy, ale jedynie pierwszego stopnia (Rudd i in., 2015).

Z badań, których celem była obserwacja wpływu lakozamidu na pracę serca, wynika, że stosowanie tego leku w zalecanej maksymalnej dawce (tj. 400 mg/dobę) nie koreluje z wywołaniem efektów kardiologicznych u dorosłych pacjentów cierpiących na POS. Wykazano jednak niewielkie dawkozależne wydłużenie odstępu PR (Rudd i in., 2015).

Kropeit i in. (2015) stwierdzili, że lakozamid (≤ 800 mg/dobę) nie wydłuża odstępu QTc, czyli skorygowanego odcinka QT, natomiast powoduje niewielki, związany z dawką wzrost średniego odstępu PR (Kropeit i in., 2015).

Inni autorzy podkreślają, że należy zachować ostrożność podczas stosowania lakozamidu przez pacjentów z zaburzeniami przewodnictwa serca lub kanałopatiami związanymi z jonami sodu, przyjmujących leki powodujące wydłużenie odstępu PR oraz z ciężkimi chorobami serca (zawał oraz niewydolność mięśnia sercowego) (Biton i in., 2015; Rudd i in., 2015).

Brak wpływu długoterminowej terapii lakoamidem na rytm serca (HR) oraz wydłużenie odcinka QT wykazano również w innym badaniu stwierdzającym, że średni odstęp PR, a także czas trwania QRS uległy jedynie niewielkiemu, nieistotnemu klinicznie wydłużeniu (Vossler i in., 2016).

WPLYW LEKU NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

W 2013 roku opisano pierwszy przypadek wystąpienia psychozy u pacjenta cierpiącego na lekooporną padaczkę częściową, po tygodniu leczenia wspomagającego lakoamidem (Chatzistefanidis i in., 2013). Podczas innych badań nie stwierdzono przypadków zachowań samobójczych w takiej grupie pacjentów (Vossler i in., 2016).

W trakcie terapii lakoamidem ryzyko popełnienia samobójstwa lub wystąpienie objawów psychiatrycznych jest niskie i bardziej prawdopodobne w trakcie większych badań klinicznych. Niektórzy pacjenci doświadczają tego typu działań niepożądanych i nawet przerywają z ich powodu leczenie (Jiyuan Li i in., 2020). Nie stwierdzono jednak istotnej zależności między dawką lakoamidu a konsekwencjami psychiatrycznymi. Ryzyko pojawienia się objawów psychiatrycznych jest niskie (0,3–3,1%), ale stosunkowo duża ich część skutkuje przerwaniem terapii (Jiyuan Li i in., 2020). Nie ma dowodów, że zdarzenia samobójcze u pacjentów leczonych lakoamidem były częstsze w porównaniu ze stosującymi inne leki przeciwpadaczkowe (Jiyuan Li i in., 2020).

WPLYW LEKU NA PARAMETRY LABORATORYJNE ORAZ ŻYCIOWE

Nie wykazano wpływu lakoamidu stosowanego w terapii długotrwałej na parametry laboratoryjne oraz życiowe (puls, ciśnienie tętnicze) (Vossler i in., 2016). Nie zaobserwowano też zmian w wynikach badań laboratoryjnych (hematologia, chemia kliniczna oraz analiza moczu) oraz mierzonych parametrach życiowych (Chung i in., 2010).

INNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W trakcie terapii lakoamidem występuje niskie ryzyko pojawienia się wysypki i obrzęków obwodowych (częstość podobna w grupie otrzymującej placebo) oraz uczucia senności. Obserwowany jest również minimalny wpływ na masę ciała, ze średnimi zmianami w stosunku do wyjściowej masy ciała po 18 tygodniach ekspozycji. W grupie placebo jest to zmiana na poziomie +0,6 kg, natomiast +0,1 kg dla lakoamidu w dawce 400 mg/dobę oraz +0,2 kg w przypadku dawki 600 mg/dobę (Chung i in., 2010).

2.3.4. Interakcje z innymi lekami

Verrotti i in. (2020) przeprowadzili meta-analizę danych z baz MEDLINE oraz EMBASE, dotyczącą interakcji farmakodynamicznych między lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów poddanych farmakoterapii. Jej wyniki wskazują, że skojarzenie lakoamidu z innymi blokerami kanałów sodowych przynosi znacznie mniejszą korzyść niż oczekiwano (tzn. skuteczność przeciwpadaczkowa politerapii jest mniejsza w porównaniu ze skutecznością przewidywanej na podstawie sumy poszczególnych leków), a neurotoksyczność tych leków wykazuje synergizm. Natomiast lakoamid stosowany w monoterapii cechuje się dużą skutecznością (Verrotti i in., 2020).

Cawello i in. (2012) przeprowadzili badanie w grupie zdrowych ochotników, którego celem była ocena wpływu lakoamidu na farmakokinetykę kwasu walproinowego (próba A) oraz kwasu walproinowego na farmakokinetykę lakoamidu (próba B). W trakcie badania nie zaobserwowano istotnych zmian w okresie półtrwania kwasu walproinowego i lakoamidu stosowanych jednocześnie w stosunku do monoterapii. Sugeruje to, że nie ma istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między lakoamidem a kwasem walproinowym (Cawello i in., 2012).

Ci sami autorzy zbadali też ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych między lakoamidem i karbamazepiną w grupie zdrowych ochotników. Próba (A) sprawdzała wpływ karbamazepiny na profil farmakokinetyczny lakoamidu, natomiast próba (B) – odwrotną sytuację. Stwierdzono, że obydwa leki są dobrze tolerowane oraz wykazują niski potencjał ryzyka wystąpienia interakcji farmakokinetycznych (Cawello i in., 2010).

Przeprowadzono również badanie wpływu lakoamidu na farmakokinetykę i farmakodynamikę warfaryny. Zaobserwowano, że lek w dawce 400 mg/dobę nie powodował zmian w farmakokinetyce warfaryny przyjmowanej w dawce 25 mg. Również poziom działania antykoagulacyjnego warfaryny nie ulegał zmianie, co wskazuje na brak potrzeby korygowania jej dawki w przypadku stosowania łącznie z lakoamidem (Stockis i in., 2013).

Cawello i in. (2013) przeprowadzili badanie na grupie zdrowych wolontariuszek, którego celem było ustalenie wpływu lakoamidu na skuteczność doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol (0,03 mg) oraz lewonorgestrel (0,15 mg) (Cawello i in., 2013). Stwierdzono, że równoczesne przyjmowanie leku ze środkami antykoncepcyjnymi nie powoduje klinicznie istotnych interakcji i nie wiąże się z ryzykiem utraty kontroli napadów oraz niepowodzenia antykoncepcji (Cawello i in., 2013).

W innym badaniu ci sami autorzy poddali ocenie farmakokinetykę omeprazolu i lakoamidu stosowanych w monoterapii bądź w skojarzeniu. Wykazali, że u zdrowych mężczyzn z prawidłową aktywnością CYP2C19 lakoamid nie wpływa na farmakokinetykę pojedynczej dawki omeprazolu, a wielokrotne przyjmowanie omeprazolu nie wpływa na farmakokinetykę pojedynczej dawki lakoamidu. Jednakże zaobserwowano spadek powstawania głównego metabolitu lakoamidu, czyli O-desmetylolakoamidu (nieaktywny farmakologicznie) o około 60%. Ogólnie łącznie stosowanie badanych leków było dobrze tolerowane przez pacjentów (Cawello i in., 2014).

Lakoamid, ze względu na niski stopień wiązania się z białkami osocza (poniżej 15%), nie stwarza też ryzyka interakcji związanej z wypieraniem innych leków z tych połączeń (Hoy, 2013).

3. Aktywność neuroprotekcjna wybranych leków przeciwpadaczkowych

3.1. Wprowadzenie; neurodegeneracja, neuroprotekcja

Obok innych leków także leki przeciwpadaczkowe nowej generacji zaczęły wzbudzać zainteresowanie jako potencjalne substancje neuroprotekcjne. W zwierzęcych modelach niedotlenienia niedokrwiennego komórek nerwowych wykazano neuroprotekcjne działanie wielu leków z tej grupy. W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione badania dotyczące topiramatu, czyli leku o udowodnionej aktywności przeciwdrgawkowej i neuroprotekcjnej, lewetiracetamu, którego analogiem jest briwaracetam, a także najnowszych przedstawicieli grupy leków przeciwdrgawkowych, czyli lakoamidu czy briwaracetamu.

NEURODEGENERACJA

Neurodegeneracja to uszkodzenie i obumieranie komórek nerwowych. Ten przewlekły, patologiczny proces jest podłożem wielu chorób układu nerwowego, takich jak choroba Alzheimer, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane, stwardnienie zanikowe boczne czy płasawica Huntingtona. W efekcie przewlekłych zmian dochodzi do śmierci komórek na drodze apoptozy z uruchomieniem mitochondrialnych mechanizmów. Jest to proces zależny od genów i związany z aktywacją proteolitycznych kaspaz i endonukleaz degradujących DNA. W przypadku nekrozy w komórkach nerwowych transport jonowy jest zaburzony, a błona komórkowa zostaje uszkodzona. Zmiany neurodegeneracyjne obejmują również ostre uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego powstałe w wyniku udaru bądź urazu mózgu, stanu padaczkowego czy hipoglikemii (Bossy-Wetzel i in., 2004).

Podstawowe mechanizmy neurodegeneracyjne to: ekscytotoksyczność, zaburzenia energetyczne komórki i stres oksydacyjny. Ekscytotoksyczność jest jednym z głównych mechanizmów neurotoksyczności. W warunkach uszkodzenia komórek nerwowych, np. podczas udaru lub urazu mózgu, dochodzi do wyrzutu glutaminianu. Jego stężenie poza komórką rośnie i jest dla niej toksyczne. Jednocześnie utrzymuje się silna stymulacja glutaminergiczna receptorów NMDA. Dochodzi do napływu jonów wapnia do komórki, która przeładowana wapniem uruchamia liczne enzymy: fosfolipazy, endonukleazy i proteazy uszkadzające cytoszkielet komórki, błony komórkowe i DNA komórek nerwowych (Bossy-Wetzel i in., 2004).

Drugi mechanizm neurodegeneracji to niedokrwienie mózgu. Ograniczona podaż tlenu i glukozy do komórek nerwowych, na skutek stałego lub przejściowego obniżenia przepływu krwi, powoduje upośledzenie procesów energetycznych komórki. Błony komórek nerwowych tracą potencjał błonowy, dochodzi do depolaryzacji, a następnie do aktywacji zależnych od napięcia kanałów wapniowych oraz uwolnienia glutaminianu do przestrzeni komórkowej. Glutaminian kumuluje się w synapsie na skutek zaburzenia presynaptycznego wychwytu zwrotnego, co doprowadza do zwiększenia aktywacji receptorów NMDA. Poziom wapnia w komórce drastycznie wzrasta, co inicjuje apoptozę komórek poprzez proteazy, lipazy, endonukleazy, fosfolipazy i syntazy tlenu azotu (Bossy-Wetzel i in., 2004).

Proces apoptozy może także zachodzić równolegle z nekrozą. Często trudno stwierdzić, który z procesów jest dominujący, dlatego wprowadzono termin aponekroza. Sygnałem do rozpoczęcia nekrozy jest wywołana wysokim poziomem glutaminianu aktywacja napięciowo-zależnych kanałów sodowych, związanych z receptorami AMPA. Dochodzi do depolaryzacji błony komórkowej, napływu jonów sodowych oraz wody do komórki, obrzęku komórek i zwężenia naczyń krwionośnych mózgu. Stres oksydacyjny jest również niekorzystny dla komórek nerwowych. Reaktywne formy tlenu wchodzi w reakcje z lipidami, białkami i kwasami nukleinowymi. Zaburzają strukturę i funkcje błon biologicznych, zwłaszcza mitochondriów, retikulum endoplazmatycznego i błony neuronów, co prowadzi do śmierci komórki (Sendrowski i in., 2007).

Procesy neurodegeneracyjne zachodzące w komórkach OUN spowodowane nagłym niedoborem energii w wyniku niedotlenienia mózgu są zbliżone do tych obserwowanych podczas patologicznych wyładowań w padaczce. W obu przypadkach dochodzi do gwałtownej depolaryzacji błony, spowodowanej postsynaptycznym napływem jonów sodowych oraz wapnia przez kanały zależne od napięcia, a także przez kanały bramkowane ligandami. Efektem tego jest zatrzymanie pompy sodowo-potasowej i powolny wzrost poziomu potasu zewnątrzkomórkowego, a to w konsekwencji prowadzi do dalszej depolaryzacji. Dochodzi wówczas do wyrzutu aminokwasów pobudzających do szczeliny synaptycznej i zahamowania ich wychwytu zwrotnego. Aktywacja receptorów glutaminergicznych, zarówno NMDA, jak i metabotropowych, prowadzi do przeładowania komórek wapniem, co z kolei może zainicjować kaskadę procesów uszkadzających komórki: aktywację enzymów proteolitycznych niszczących cytoskielet komórki oraz obrzęk. Powstają również wolne rodniki, które uszkadzają DNA, enzymy i białka strukturalne komórek. Wszystkie te zmiany prowadzą do apoptozy komórek OUN (Calabresi i in., 2003).

Wyniki licznych badań wskazują, że neurodegeneracja jest zjawiskiem towarzyszącym padaczce. Stwierdzono również, że w przypadku padaczki skroniowej (jeden z rodzajów padaczki ogniskowej, do której dochodzi w wyniku wyładowań zachodzących w płacie skroniowym) na skutek utraty neuronów dochodzi do zmniejszenia objętości hipokampa, co jest dobrze widoczne w badaniu z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (MRI). U 60–70% pacjentów poddawanych operacji z powodu padaczki skroniowej obserwuje się utratę neuronów piramidowych warstwy CA1 i CA3 hipokampa, a także komórek wnętrza oraz komórek ziarnistych, co może prowadzić do poważnych zaburzeń procesów pamięciowych (Pikanten i in., 1996). Dlatego też ważnym celem terapii chorych na padaczkę, oprócz kontrolowania częstości napadów drgawkowych, staje się włączenie do schematu farmakoterapii leków, które będą wykazywały działanie neuroprotekcyjne.

NEUROPROTEKCJA

Neuroprotekcją nazywamy mechanizmy prowadzące do ochrony neuronów przed śmiercią i utratą właściwych funkcji w konsekwencji ostrych i przewlekłych zaburzeń neurologicznych. Celem neuroprotekcji jest ograniczenie śmierci neuronów oraz ich dysfunkcji, a dzięki temu zachowanie przez jak najdłuższy czas najwyższej integralności komórek mózgu. Poszerzona wiedza dotycząca mechanizmów uszkodzenia mózgu doprowadziła do postępu w badaniach nad neuroprotekcją poprzez podejmowanie prób wykorzystania leków o różnych mechanizmach działania. Aktywność neuroprotekcyjna leków przeciwpadaczkowych nowej generacji została potwierdzona w licznych badaniach przedklinicznych oraz obserwacjach klinicznych.

3.2. Topiramát

Topiramát jest lekiem szeroko stosowanym poza padaczką, znajdującym obecnie zastosowanie także w terapii migreny, otyłości czy bólu neuropatycznego. Szczegółowy profil farmakologiczny tego leku został przedstawiony we wcześniejszych pracach (Grzesiak i Zalewska-Kaszuńska, 2011; Wiesner i in., 2017). Topiramát był jednym z pierwszych leków przeciwpadaczkowych nowej generacji badanych w kierunku aktywności neuroprotektoryjnej. Już w 1998 roku Yang i in. wykorzystali zwierzęcy model miejscowego niedokrwienia i zaobserwowali, że lek, w sposób zależny od dawki, znacząco zmniejszył deficyty neurologiczne, a także ograniczył obszar objęty niedokrwieniem (Yang i in., 1998). Właściwości neuroprotektoryjne topiramátu zostały potwierdzone również na modelu niedokrwienia ogólnego. Zredukował on stopień upośledzenia motorycznego oraz ciężkość drgawek spowodowanych niedokrwieniem organizmu, a w najwyższej dawce zapobiegał większości histologicznych oznak niedokrwiennego uszkodzenia neuronów hipokampa. Podobne efekty zaobserwowano po zastosowaniu fenytoiny, co sugeruje, że pomimo wielokierunkowego mechanizmu działania topiramátu jego aktywność neuroprotektoryjna może być związana z blokowaniem kanałów sodowych (Edmonds i in., 2001).

Lek wykazał działanie neuroprotektoryjne również w wielu innych modelach uszkodzenia neuronów, m.in. w wyniku padaczki, stanu padaczkowego, niedokrwienia, uszkodzenia nerwu czaszkowego i gorączki z konwulsjami. Najwyższą skuteczność osiągał zastosowany bezpośrednio po niedotlenieniu/niedokrwieniu (Lee i in., 2000).

W zwierzęcym modelu niedokrwienia ogniskowego mózgu u myszy, indukującego stan padaczkowy, topiramát zmniejszał obszar dotknięty zawałem i stopień uszkodzenia komórek nerwowych (Kudin i in., 2004). Wiadomo, że brak tlenu i glukozy w przypadku niedokrwienia mózgu negatywnie wpływa na mitochondria komórek nerwowych, które przestają spełniać swoje funkcje. Natomiast dysfunkcja mitochondriów to główny czynnik prowadzący do śmierci komórek nerwowych. Zmniejszona podaż tlenu i energii przyczynia się do spadku potencjału na błonie mitochondrialnej wewnętrznej, co z kolei prowadzi do obrzęku i uwalniania z mitochondrialnej przestrzeni międzybłonowej cytochromu c, który aktywuje kaskadę kaspaz i prowadzi do apoptozy komórki. Autorzy wykazali, że topiramát chroni komórkę, a szczególnie mitochondria, przed szkodliwym wpływem ischemii, co opóźnia tym samym śmierć neuronów (Kudin i in., 2004).

Uszkodzenia mózgu wywoływane u myszy i szczurzych noworodków agonistami receptorów glutaminergicznych – kwasem ibotenowym (działającym na receptory NMDA i receptory metabotropowe) czy S-bromowilardyną (działającą na receptory AMPA) – są zbliżone do uszkodzeń w przebiegu okołoporodowego porażenia mózgowego, charakteryzującego się zaburzeniem migracji neuronów, drobnozakrętowością, torbielowatą leukomalacją przykomorową oraz niedokrwieniami ubytkami (nekrozami) kory i prążkowie. W mysim modelu ekscytotoksyczności wykazano, że topiramát długotrwale chroni rozwijającą się istotę białą i korę mózgową przed działaniem S-bromowilardyny w sposób zależny od dawki (Sfaello i in., 2005). Nie wpływa natomiast znacząco na uszkodzenia spowodowane kwasem ibotenowym. Ograniczenie ubytków istoty białej i szarej przez topiramát jest efektem zwiększonego przeżycia preoligodendrocytów, hamowania aktywacji mikrogleju, apoptozy neuronów i astroglizy oraz zmniejszenia wyładowań neuronalnych. Inne badane w tym modelu leki przeciwpadaczkowe (diazepam, fenytoina oraz karbamazepina) nie wykazały działania neuroprotektoryjnego. Autorzy sugerują, że stwarza to podstawy do stwierdzenia, że topiramát może redukować objawy okołoporodowego porażenia mózgowego u ludzi (Sfaello i in., 2005).

Właściwości neuroprotektoryjne topiramátu badano również w zwierzęcym modelu drgawek gorączkowych (Sendrowski i in., 2007). Wykazano, że długotrwale lub nawracające drgawki gorączkowe mogą doprowadzić do śmierci neuronów hipokampa, wrażliwych na napady padaczki. Ryzyko powikłań neurodegeneracyjnych wzrasta z czasem trwania napadów drgawkowych. Topiramát, w porównaniu z grupą kontrolną, chronił komórki nerwowe przed zaawansowanymi zmianami funkcji i zwiększał przeżycie neuronów podczas napadu drgawkowego. Po podaniu leku zmiany neurodegeneracyjne były mniejsze i znacznie bardziej rozproszone, szczególnie gdy był on podany przed indukowanym hipertermią napadem drgawek. Wyniki te wskazują na perspektywę wykorzystania

topiramatu u dzieci ze skłonnością do drgawek gorączkowych, co może zmniejszać ryzyko rozwoju padaczki w wieku dorosłym (Sendrowski i in., 2007).

3.3. *Lewetiracetam*

3.3.1. *Badania przedkliniczne*

Kolejnym lekiem przeciwpadaczkowym, który nie tylko odgrywa istotną rolę w kontrolowaniu napadów padaczkowych, lecz także wykazuje aktywność neuroprotekcijną, jest lewetiracetam. Szerszy przegląd dotyczący ciekawego profilu farmakologicznego tego leku został opublikowany przez Pietrzaka i in. (2019).

W 2001 roku w celu określenia właściwości neuroprotekcyjnych lewetiracetamu porównano jego aktywność z silnym, selektywnym i niekonkurencyjnym antagonistą NMDA (MK-801). Doświadczenie przeprowadzono na zwierzęcym modelu ogniskowego niedokrwienia mózgu. Po upływie 24 godzin od trwającej 90 minut okluzji tętnicy środkowej mózgu szczury uśmiercono i zbadano rozległość obszaru martwicy oraz rozmieszczenie tych zmian. Lewetiracetam i MK-801 podawano szczurom przez dootrzewnowe wstrzyknięcia w bolusie 30 minut przed okluzją, a następnie w ciągłym 24-godzinym wlewie. Jedna grupa otrzymała lewetiracetam w dawce 5,5 mg/kg, 11 mg/kg, 22 mg/kg i 44 mg/kg masy ciała przed okluzją, a następnie we wlewie ciągłym odpowiednio w dawce 1,25 mg/kg/h, 2,6 mg/kg/h, 5,1 mg/kg/h i 10,2 mg/kg/h, natomiast grupie drugiej podano MK-801 w dawce 0,04 mg/kg, 0,12 mg/kg i 0,40 mg/kg przed okluzją i odpowiednio w dawkach 0,036 mg/kg/h, 0,108 mg/kg/h i 0,360 mg/kg/h w 24-godzinym wlewie ciągłym. Zaobserwowano, że lewetiracetam, zależnie od dawki, stopniowo zmniejszał rozległość zawału u badanych gryzoni. Podany w najwyższej dawce ograniczył rozległość zawału o 33% w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast najniższa dawka (5,5 mg/kg) nie wpływała na zmniejszenie obszaru martwicy mięśnia sercowego. Podawanie MK-801 zredukowało rozległość zawału odpowiednio o 49%, 51% i 74%, jednak jedynie najwyższa dawka związku (0,40 mg/kg) wywołała efekt istotny statystycznie. Antagoniści receptorów NMDA, w tym wykorzystany w badaniu MK-801, wykazują efektywne działanie ochronne na komórki nerwowe, a warunki hipotermii mogą nasilać ich aktywność. Jednakże ich kliniczne wykorzystanie nie jest możliwe ze względu na działania niepożądane (Hanon i in., 2001).

W badaniu na innym modelu doświadczalnym wykazano zdolność lewetiracetamu do ochrony komórek nerwowych przed toksycznym działaniem kwasu kainowego. Badanie przeprowadzone zostało na szczurach, u których uszkodzenie mózgu wywołano przez dootrzewnowe podanie kwasu kainowego w dawce 10 mg/kg m.c., a lewetiracetam podawano w dawce 50 mg/kg. Grupę kontrolną w eksperymencie stanowiły zwierzęta z pozornym uszkodzeniem. Zmiany behawioralne zachodzące u szczurów obserwowano w ciągu 6 godzin od podania toksyny. Po upływie tego czasu zwierzęta uśmiercono i badano poziom aldehydu malonowego (MDA), glutationu (GSH) oraz mRNA dla interleukiny-1 (IL-1) w korze oraz międzymózgowiu. Stwierdzono, że dootrzewnowe podawanie lewetiracetamu zmniejsza poziom MDA, GSH oraz IL-1, co wskazuje na jego neuroprotekcijną aktywność (Marini i in., 2004).

Inni autorzy ocenili wpływ lewetiracetamu na proces neuroregeneracji po penetrującym, balistycznym uszkodzeniu przedniej części mózgu u szczurów. Zwierzęta otrzymywały lek przez cewnik do prawej żyły szyjnej. W trakcie badania zastosowano dwa schematy dawkowania leku: 50 mg/kg masy ciała podawano dwa razy dziennie przez 3 dni lub dwa razy dziennie przez 10 dni. Uszkodzenie mózgu u zwierząt wykonano przy użyciu kontrolowanego komputerowo urządzenia do symulowanego urazu balistycznego, podłączonego do specjalnie zaprojektowanej sondy. Ubytki neurologiczne oceniono przy pomocy odpowiedniej 12-punktowej skali neurologicznej (NS) 30 minut po zabiegu (przed rozpoczęciem podawania leku) oraz po 1, 3, 7, 14 i 21 dniach po urazie. Autorzy do pomiaru koordynacji ruchowej i równowagi szczurów posłużyli się testem rotarod, a funkcje kognitywne i pamięć przestrzenną ocenili przy wykorzystaniu labiryntu wodnego Morrisa. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że lewetiracetam podany w dawce 50 mg/kg m.c. dwa razy dziennie przez 3 dni nie poprawił funkcji poznawczych ani motorycznych, jednakże przedłużenie podawania leku do 10 dni po urazie przyniosło znaczące korzyści neuroprotekcyjne. Zwierzęta wykazały dwukrotną poprawę zdolności do utrzymywania się na metalowym pręcie w teście rotarod, a także znaczną

poprawę procesów związanych z pamięcią przestrzenną (24%) w teście labiryntu wodnego Morrisa (Caudle i in., 2016).

3.3.2. Badania i obserwacje kliniczne

Neuroprotektoryjne działanie lewetiracetamu objawiające się poprawą funkcji poznawczych sprawdzono również u pacjentów z krwotokiem wewnątrzczaszkowym. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia napadu padaczkowego u chorych tych stosuje się rutynowo leki przeciwpadaczkowe. Przed wprowadzeniem lewetiracetamu na rynek farmaceutyczny lekiem z wyboru stosowanym w profilaktyce występowania napadów u pacjentów po udarze krwotocznym była fenytoina, która w znacznym stopniu upośledzała funkcje kognitywne. Taylor i in. (2010) dokonali retrospektywnego przeglądu – przeanalizowali 269 przypadków pacjentów, u których przez okres trzech lat stosowano profilaktycznie fenytoinę lub lewetiracetam. Do badań zaklasyfikowano 85 osób (n = 25 dla fenytoiny, n = 60 dla lewetiracetamu) po przebytym krwotoku śródczaszkowym, co potwierdziły wyniki tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Autorzy stwierdzili, że u pacjentów otrzymujących lewetiracetam wystąpiła istotna redukcja częstości napadów drgawkowych oraz korzystniejsze wyniki testów oceniających procesy poznawcze. W prewencji napadów drgawkowych u pacjentów po udarze krwotocznym rekomenduje się zatem lewetiracetam jako lek bezpieczniejszy i bardziej skuteczny niż fenytoina, (Taylor i in., 2010).

De Groot i in. (2012) ocenili wpływ lewetiracetamu na pamięć werbalną u pacjentów z glejakami o wysokim stopniu złośliwości. W przypadku tego typu nowotworów u 30–50% chorych występują dodatkowo napady padaczkowe, a wprowadzenie do schematu leczenia leków przeciwdrgawkowych jest utrudnione ze względu na interakcje farmakokinetyczne oraz nadmierną ekspresję transporterów wielolekowych w tkance guza, która prowadzi do rozwoju lekooporności. Dodatkowo pacjenci bardzo często narażeni są na wystąpienie licznych efektów niepożądanych, w tym także pogłębiających się deficytów poznawczych. Osoby uczestniczące w badaniu zostały wybrane z trzech prospektywnych badań kohortowych przeprowadzonych w kilku trzeciorzędowych holenderskich ośrodkach referencyjnych. Pacjenci ze zdiagnozowanym glejakiem, ale jeszcze przed rozpoczęciem leczenia chirurgicznego, zostali zaklasyfikowani do określonej kohorty w zależności od tego, czy byli leczeni lekami starszej generacji (kwas walproinowy, fenytoina), czy lewetiracetamem. Testy neuropsychologiczne, którym zostali poddani przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego oraz w ciągu 6 tygodni po zabiegu neurochirurgicznym, obejmowały ocenę uwagi, funkcji wykonawczych, pamięci werbalnej, psychomotorycznej oraz szybkości przetwarzania informacji. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że lewetiracetam nie pogłębiał deficytów poznawczych u pacjentów z glejakiem. Pacjenci otrzymujący ten lek osiągnęli lepsze wyniki w zakresie kodowania i zapamiętywania informacji werbalnych w porównaniu z pozostałymi grupami (De Groot i in., 2012).

3.4. Briwaracetam

3.4.1. Badania przedkliniczne

Mechanizm działania przeciwdrgawkowego briwaracetamu może być podstawą jego nie mniej ważnego działania neuroprotektoryjnego.

Wiadomo, że kwas glutaminowy posiada właściwości neurotoksyczne. Działanie neuroprotektoryjne będzie w tym wypadku sprowadzać się do modulacji przekazywania glutaminergicznego poprzez oddziaływanie na receptory metabotropowe i jonotropowe tego układu. Zgodnie z tym, co opisano w części dotyczącej mechanizmu działania briwaracetamu, nie ma on bezpośredniego wpływu na aktywność tych receptorów, ale wiążąc się z białkiem SV2A, pośrednio reguluje uwalnianie neuroprzekazników z neuronów presynaptycznych. Białko to bowiem wiąże się z synaptogaminą, która reguluje zależną od wapnia egzocytozę pęcherzyków zawierających neuroprzekaznik. Uruchamia ona proces uwalniania neuroprzekazników, który ma istotne znaczenie dla powstawania impulsów nerwowych. Briwaracetam wykazuje wpływ na SV2 i tym samym może zmniejszać uwalnianie glutaminianu z synapsy, a co za tym idzie – zapobiegać uszkodzeniu neuronów. Niespodziany i in.

(2017) badali wpływ briwaracetamu na receptory glutaminianergiczne: NMDA, AMPA i kwas kainowy. Wykazali, że do stężenia 100 mg briwaracetam nie wpływa na prądy bramkowane przez tych trzech agonistów receptorów glutaminianergicznych. Jednakże przy zwiększonych stężeniach briwaracetamu ich ilość ulega zmniejszeniu. Świadczy to o tym, że w wyższych dawkach lek może działać neuroprotekcynie i oddziaływać na wyżej wymienione receptory (Niespodziany i in., 2017). Innym celem tych badań było przeprowadzenie na neuronach hipokampa myszy analizy dotyczącej wpływu briwaracetamu na indukowane przez cynk hamowanie GABA, a także wpływu na glicynę. Jak mówi hipoteza potwierdzona przez Morrisa i in. (2017), neurotoksyczność indukowana cynkiem odgrywa dużą rolę w uszkodzeniu neuronów i śmierci związanej z urazowym uszkodzeniem mózgu, udarem, napadami padaczkowymi i chorobami neurodegeneracyjnymi (Morris i in., 2017). W badaniu kontrolnym dodatek cynku spowodował zahamowanie GABA i wzrost glicyny odpowiednio o: $23 \pm 4\%$ i $34 \pm 6\%$. Natomiast briwaracetam podawany myszom w stężeniu od 1 mg do 100 mg odwrócił neurotoksyczny efekt działania cynku (Niespodziany i in., 2017).

Utrzymanie homeostazy układu immunologicznego jest związane ze zdolnością komórek do swoistej i bezwłocznej odpowiedzi na obecność antygeny od eliminacji zbędnych bądź nieprawidłowych komórek na drodze apoptozy, a także od zakończenia odpowiedzi immunologicznej we właściwym czasie. BCL2 to pierwsze poznane białko antyapoptotyczne. Celem badania wykonanego przez Çetiner i in. (2018) była ocena wpływu briwaracetamu oraz kwasu walproinowego na uszkodzenie mózgu występujące u szczurów. Badanie przeprowadzono na szczurzym modelu stanu padaczkowego, a napady drgawkowe indukowano przez stereotaktyczne wstrzyknięcie kwasu kainowego do hipokampa zwierząt. Szczury podzielone zostały na cztery grupy eksperymentalne. Pierwsza obejmowała zwierzęta bez indukowanego napadu padaczkowego, drugiej wstrzyknięto kwas kainowy, ale nie podawano leków przeciwpadaczkowych, a zwierzętom grupy trzeciej i czwartej wstrzyknięto kwas kainowy i dodatkowo podano odpowiednio kwas walproinowy (trzecia) bądź briwaracetam (czwarta). Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że poziomy aneksyny V i p53, czyli białek będących markerami apoptozy, były istotnie wyższe u zwierząt z indukowanymi napadami drgawkowymi, a podawanie kwasu walproinowego i briwaracetamu powodowało zmniejszenie stężenia tych protein. Dodatkowo kwas walproinowy i briwaracetam działały ochronnie na komórki nerwowe poprzez zwiększenie poziomu białka antyapoptycznego Bcl2, co sugeruje, że leki te mogą zapobiegać rozwojowi apoptozy w ogniskach padaczkowych (Çetiner i in., 2018).

Jedno z ciekawszych badań, w którym wykazano neuroprotekcijną aktywność briwaracetamu związaną ze zdolnością odwracania deficytów pamięciowych, zostało przeprowadzone na mysich modelach choroby Alzheimera. Podobnie jak u pacjentów cierpiących na chorobę Alzheimera, tak i u myszy wykazujących nadekspresję prekursorowego białka amyloidu (APP) obserwuje się zwiększoną częstość napadów padaczkowych, a za nadpobudliwość neuronów i indukcję drgawek odpowiada powstający z APP amyloid B. Nygaard i in. (2015) wykorzystali do badań myszy transgeniczne ze zmutowanymi genami APPswe człowieka i zmutowanym persenilinem 1-PS1dE9 (model numer 1) oraz model drugi 3xTG-AD. W celu określenia częstości występowania napadów padaczkowych badacze monitorowali myszy transgeniczne i nietransgeniczne przy pomocy EEG. Obecność wyładowań elektrycznych w mózgu gryzoni w obu modelach korelowała z występowaniem uszkodzeń procesów pamięciowych. W doświadczeniu badano również etosuksymid i briwaracetam pod kątem ich zdolności do hamowania aktywności padaczkopodobnej oraz odwracania zaburzeń pamięci i utraty synaps u myszy APP/PS1. Wykazano, że obydwa leki mają zdolność tłumienia napadów drgawkowych, jednak tylko briwaracetam wykazuje działanie powodujące odwrócenie powstałych zaburzeń kognitywnych (Nygaard i in., 2015).

Publikacje dotyczące briwaracetamu odnoszą się także do jego działania przeciwbólowego, odgrywającego znaczącą rolę w przypadku neuropatii. W jednej z dostępnych prac na dwóch modelach zwierzęcych sprawdzono potencjalne działanie przeciwbólowe leku i porównano je z działaniem gabapentyny. Szczurom z mononeuropatią oraz z neuropatią cukrzycową, wywołaną podaniem streptozocyny, podawano briwaracetam w dawce 2,1–68 mg/kg oraz gabapentynę w dawce 30 bądź 60 mg/kg. Briwaracetam skuteczniej niż gabapentyna znosił przeczulicę bólową w obu badanych grupach gryzoni, co może sugerować jego korzystne działanie także w leczeniu neuropatii u ludzi (Lamberty i in., 2003).

3.4.2. *Badania/obserwacje kliniczne*

Obok oceny skuteczności briwaracetamu w terapii przeciwpadaczkowej badano też jego wpływ na funkcje poznawcze. W tym celu analizie poddano wyniki badań neuropsychologicznych pacjentów z padaczką, wykonanych przed rozpoczęciem terapii i po niej, oceniano podczas niej czas reakcji, uwagi, funkcje wykonawcze oraz pamięć werbalną. Badanie czasu reakcji na bodźce wzrokowe polegało na pomiarze czasu, po którym ochotnicy – w momencie pojawienia się koła na ekranie komputera – naciskali klawisz. Uwagę oraz funkcje wykonawcze testowano za pomocą testu EpiTrack. Analizuje on możliwości związane z szybkością, elastycznością i planowaniem czynności, płynnością słów oraz pamięcią roboczą. Natomiast pamięć werbalną sprawdzano przy użyciu najczęściej stosowanych testów uczenia się werbalnego. Analiza statystyczna uzyskanych wyników wykazała znaczną poprawę u pacjentów leczonych briwaracetamem w zakresie uwagi i funkcji wykonawczych, jednak w przypadku pamięci werbalnej wyniki nie były już tak obiecujące. Nie stwierdzono istotnej różnicy ani na poziomie metrycznym, ani kategoryjnym między krótko- i długoterminową obserwacją. Analizy na poziomie indywidualnym były zbliżone do wyników na poziomie grupy. Zatem dane te wskazują na korzystny wpływ briwaracetamu w ograniczeniu zaburzenia funkcji poznawczych (Witt i in., 2018).

Onwordi i in. (2020) w najnowszym badaniu klinicznym wykorzystującym pozytonową tomografię emisyjną (PET) zobrazowali niższą ekspresję SV2A u chorych na schizofrenię. Badaniem objęto 18 chorych na schizofrenię i tak samo liczną grupę kontrolną, a wszyscy mieścili się w przedziale wiekowym od 18 do 65 lat. Kryteria wykluczenia zgłoszonych ochotników obejmowały: przebyty uraz głowy powodujący utratę przytomności, uzależnienie od narkotyków z pominięciem uzależnienia od nikotyny, zaburzenia neurologiczne, przyjmowanie leków wchodzących w interakcje z SV2A (lewetiracetam, briwaracetam, chinina), lub przeciwwskazania do obrazowania. Wszyscy uczestnicy poddali się badaniu PET przy użyciu UCB-J, próbki radiologicznej dla SV2A. Średnia objętość dystrybucji markera dla SV2A w różnych strukturach mózgu była znacząco niższa u osób ze schizofrenią niż u zdrowych. Analiza rozpoznawcza u schizofreników wykazała zdecydowanie niższe stężenia SV2A w korze przedczołowej grzbietowo-bocznej, obszarze odpowiedzialnym za wyrażanie i odczuwanie emocji: radości, szczęścia, smutku czy miłości. Autorzy podkreślają zasadność prowadzenia poszerzonych badań w tym kierunku (Onwordi i in., 2020).

3.5. *Lakozamid*

3.5.1. *Badania przedkliniczne*

Mechanizm neuroprotektynnego działania lakozamidu nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Podkreśla się, że może on wynikać z wpływu na kanały sodowe (Licko i in., 2013) oraz ekspresję endogennych enzymów antyoksydacyjnych, co zmniejsza szkodliwe działanie reaktywnych form tlenu (ROS) i ogranicza m.in. peroksydację lipidów (Demiroz i in., 2019).

W badaniach nad oceną neuroprotektynnej aktywności lakozamidu wykorzystano na przestrzeni kilku lat wiele różnych modeli eksperymentalnych. Licko i in. (2013) zbadali wpływ lakozamidu na zaburzenia neuronalne spowodowane stanem padaczkowym u szczurów. Lek podawano w doustnej dawce 20 lub 60 mg/dobę, tuż po wstrzyknięciu diazepam, w celu przerwania stanu padaczkowego. Następnie kontynuowano podawanie lakozamidu przez 23 dni, doustnie oraz za pomocą zaimplantowanej podskórnie pompy. Autorzy zaobserwowali zależne od dawki neuroprotektynne działanie leku, który zredukował utratę neuronów w obszarze CA1 hipokampa oraz kory gruszkowatej u gryzoni, która to utrata występowała po indukowanym prądem stanie padaczkowym (Licko i in., 2013).

Wang i in. (2013) oceniali właściwości neuroprotektynne lakozamidu w mysim modelu urazowego uszkodzenia mózgu. Lek podano dożylnie w dawkach 6 mg/kg i 30 mg/kg po 30 minutach od urazu głowy, a następnie kontynuowano jego stosowanie przez 3 dni – lek podawano dwa razy dziennie. Po 30 dniach od urazu myszy zostały poddane testom behawioralnym, m.in. ocenie pamięci w wodnym labiryncie Morrisa. U zwierząt otrzymujących wysoką dawkę lakozamidu zaobserwowano poprawę pamięci przestrzennej (Wang i in., 2013). Z kolei wyniki uzyskane przez Pitkänen

i in. (2014) nie potwierdziły działania ochronnego lakozamidu na funkcje poznawcze u szczurów. W badaniu tym również wykorzystano model urazowego uszkodzenia mózgu, a lek podano dootrzewnowo w dawce 30 mg/kg, 30 minut po urazie. Aplikowano go także trzy razy dziennie przez kolejne 3 dni. Ocenę pamięci przestrzennej oraz procesu uczenia się zbadano za pomocą labiryntu wodnego Morrisa w 12 dniu od urazu. Zwierzęta poddane urazowemu uszkodzeniu mózgu, które otrzymywały lek, potrzebowały więcej czasu na odnalezienie wyspy i przebywały w tym celu dłuższy dystans w porównaniu ze zdrowymi myszami, którym jedynie podano lakozamid. Obserwowane zaburzenia poznawcze były porównywalne do tych notowanych u zwierząt, które po urazie otrzymywały placebo (Pitkänen i in., 2014).

W kolejnym roku inna grupa badaczy opublikowała wyniki badania, przeprowadzonego na myszokoczkach. Wykazali oni, że lakozamid podawany w jednorazowej dawce 10 mg/kg lub 25 mg/kg przez 3 dni przed indukowanym niedokrwieniem mózgu lub w dawce 25 mg/kg zastosowanej również przez 3 dni po niedokrwieniu w znacznym stopniu zapobiegał uszkodzeniom neuronów piramidowych w obszarze CA1 hipokampa. Efekt neuroprotekcyjny w tym modelu badawczym również zależał od dawki i najsilniej wyrażony był wtedy, gdy lek podawano przed indukcją niedokrwienia. Ponieważ rozległe uszkodzenie neuronów piramidowych w obszarze CA1 hipokampa może powodować nadaktywność lokomotoryczną, pierwszego dnia po reperfuzji zbadano spontaniczną aktywność ruchową gryzoni. U zwierząt, które otrzymywały lakozamid, stwierdzono znaczący spadek nadaktywności. W piątej dobie po reperfuzji zbadano tkanki sekcyjne metodą immunohistochemii z wykorzystaniem markerów neuronów, astrocytów oraz mikrogleju. Poza zmniejszoną umieralnością komórek nerwowych zaobserwowano również obniżoną aktywność komórek glejowych pochodzących od zwierząt otrzymujących lakozamid (Ahn i in., 2015).

Kolejny zespół badaczy (Choi i in., 2016) zaobserwował, że lakozamid podawany dootrzewnowo gryzoniom przez 3 dni, w jednorazowej dawce 25 mg/kg przed indukcją przejściowego, 5-minutowego niedokrwienia mózgu, znacząco zwiększa poziom katalazy (CAT) i peroksydazy glutationowej (GPX) w neuronach piramidowych obszaru CA1 hipokampa, ale nie podwyższa poziomu cytoplazmatycznej/mitochondrialnej dysmutazy nadadtlenkowej (SOD1/SOD2). Mimo że lakozamid nie zwiększał ekspresji dysmutaz nadadtlenkowych (SOD), to wyniki badania sugerują, że zapobiegał on obniżeniu poziomu tych enzymów podczas niedokrwienia mózgu. Autorzy podkreślają, że zarówno zwiększenie poziomu CAT i GPX przed niedokrwieniem mózgu, jak i utrzymanie poziomu SOD podczas niedokrwienia są ściśle związane z działaniem neuroprotekcyjnym leku, który zapobiega śmierci komórek nerwowych hipokampa zwierząt, ponieważ poziom tych enzymów w przebiegu niedokrwienia ulegają znacznemu obniżeniu. Podsumowując, autorzy stwierdzają, że lakozamid może w ten sposób łagodzić uszkodzenia neuronów indukowane niedokrwieniem (Choi i in., 2016).

Celem kolejnego badania przeprowadzonego przez Kim i in. (2017) była ocena neuroprotekcyjnego działania lakozamidu w modelu niedokrwienia mózgu spowodowanym hipoksją u noworodków szczurów. W trakcie eksperymentu posłużono się m.in. testem labiryntu wodnego Morrisa, który został przeprowadzony po 7 tygodniach od uszkodzenia mózgu. Lakozamid w dawce 100 mg/kg podano szczurom doustnie, bezpośrednio przed uszkodzeniem mózgu. Wykazano, że średni czas potrzebny na znalezienie platformy był krótszy w grupie zwierząt otrzymującej lakozamid w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Wyniki te wskazują na poprawę funkcjonowania pamięci przestrzennej i neuroprotekcyjną aktywność leku, jeżeli zostanie on podany przed epizodem niedokrwienia mózgu (Kim i in., 2017).

Kolejna grupa badaczy (Demiroz i in., 2019) przeprowadziła badanie, którego celem była ocena wpływu lakozamidu na urazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego (SCI) u szczurów. Takie uszkodzenie jest krytycznym przypadkiem, którego finalny przebieg może być różnorodny: od całkowitego wyleczenia do tetraplegii, paraplegii lub nawet śmierci. U ludzi składa się z dwóch etapów i najczęściej jest spowodowany połączeniem dotkliwego uderzenia oraz utrzymującej się kompresji. Początkowo fragmenty złamanego kręgu powodują stłuczenie i ucisk rdzenia kręgowego, co jest nazywane urazem pierwotnym. Następnie pojawia się uraz wtórny, charakteryzujący się dysfunkcją niedokrwinną, stanem zapalnym, powstawaniem wolnych rodników tlenowych, peroksydacją lipidów, a w końcu apoptozą. Celem wielu prowadzonych badań było poszukiwanie substancji o właściwościach neuroprotekcyjnych, które mogłyby hamować rozwój urazu wtórnego. Autorzy poniższego

projektu wykorzystali 28 szczurów – samce albinosów Wistar o wadze 300 g do 350 g przydzielono losowo do czterech grup. W pierwszej grupie zwierząt przeprowadzono laminektomię, czyli usunięcie łuku kręgowego. Druga grupa również została poddana laminektomii, po której przeprowadzono dodatkowo zabieg uszkodzenia rdzenia kręgowego. W kolejnych dwóch grupach (trzeciej i czwartej) zostały wykonane te same zabiegi, co w grupie drugiej, jednakże zwierzęta z grupy trzeciej otrzymywały lakoamid, natomiast czwartej – 0,9-procentowy roztwór NaCl. Zabiegi zostały przeprowadzone w znieczuleniu ogólnym, uzyskanym przez dootrzewnowe podanie 10 mg/kg ksylazyny oraz 50 mg/kg ketaminy. Całkowitą laminektomię wykonano pod mikroskopem na poziomie T10-11. Natomiast do uszkodzenia rdzenia kręgowego na poziomie T10-11 użyto klipsu naczyniowego z siłą zamykania 40 g. Lakoamid w dawce 30 mg/kg bądź 0,9-procentowy roztwór NaCl podawano dootrzewnowo z 8-godzinnyymi przerwami, łącznie było to 7 dawek. Pierwsza dawka leku została podana natychmiast po „zamknięciu skóry”, natomiast ostatnia na 8 godzin przed dekapitacją, czyli po 40 godzinach od zabiegu. Po dekapitacji przeprowadzonej w znieczuleniu pobrano próbki krwi do analizy biochemicznej oraz próbki z rdzenia kręgowego do badań histopatologicznych. Analiza wyników pokazała, że spośród wszystkich zwierząt te otrzymujące lakoamid charakteryzowały się najniższym poziomem aldehydu malonowego (produkt końcowy peroksydacji lipidów) oraz najwyższym poziomem enzymów antyoksydacyjnych. Statystycznie istotne różnice uzyskano w odniesieniu do stężenia w surowicy aldehydu malonowego, dysmutazy nadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i katalazy oraz w stopniu zwyrodnienia neuronów ($p < 0,05$). Wyniki tego badania sugerują, że lakoamid działa neuroprotekcynie u szczurów z uszkodzonym rdzeniem kręgowym. Działanie to może wynikać ze zdolności leku do zmniejszania powstawania reaktywnych form tlenu poprzez zwiększenie ekspresji enzymów antyoksydacyjnych, jak również do hamowania peroksydacji lipidów oraz osłabienia aktywacji komórek glejowych (Demiroz i in., 2019).

Celem kolejnego badania przeprowadzonego przez ten sam zespół naukowców (Demiroz i in., 2020) była ocena neuroprotekcynnego działania lakoamidu w modelu eksperymentalnego uszkodzenia nerwu obwodowego (PNI) u szczura. Takie uszkodzenie może wystąpić z różnych przyczyn mechanicznych, chemicznych, termicznych, a najczęstszym powodem jest uraz i ma on miejsce u 2,8% pacjentów urazowych. Następstwem pierwszego urazu jest stan niedokrwienny, dalej są to rozwój zapalenia i stres oksydacyjny prowadzące do uszkodzenia nerwu. Wspomniane badanie przeprowadzono na 28 szczurach Wistar o masie 300 g do 350 g podzielonych na cztery grupy. Pierwszej grupie gryzoni odstąpiono nerw kulszowy. Druga grupa po dysekcji nerwu kulszowego została poddana zabiegowi uszkodzenia tego nerwu obwodowego. Na gryzoniach grupy trzeciej i czwartej przeprowadzono analogiczne zabiegi, podając dodatkowo lakoamid bądź 0,9-procentowy roztwór NaCl. Procedurę znieczulenia, jak i zniszczenia nerwu obwodowego przeprowadzono analogicznie do badania z 2019 r. Lakoamid w dawce 30 mg/kg bądź roztwór NaCl podawano dootrzewnowo z 8-godzinnyymi przerwami. Pierwsza dawka została podana natychmiast po „zamknięciu skóry”, natomiast ostatnia na 8 h przed dekapitacją. Po 7 dniach zwierzęta zostały poddane dekapitacji w głębokim znieczuleniu, po wcześniejszej analizie toru chodzenia metodą stempli i papieru. Na podstawie tej analizy możliwe było wyliczenie wskaźnika funkcji kulszowej (SFI). Po dekapitacji zwierząt pobrano próbki krwi do analizy biochemicznej oraz nerw kulszowy do badania histopatologicznego (Demiroz i in., 2020).

Analiza uzyskanych wyników wykazała, że u zwierząt otrzymujących lakoamid, w porównaniu z pozostałymi grupami, poziom enzymów antyoksydacyjnych był istotnie wyższy ($p < 0,05$). Natomiast istotnie niższy był zarówno poziom aldehydu malonowego, jak i wynik PNI ($p < 0,05$). Wskaźnik SFI służący ocenie klinicznej był niższy w grupie pierwszej w stosunku do pozostałych grup, dla których był zbliżony ($p > 0,05$), co sugeruje, że lek nie wpływał na proces regeneracji. Autorzy podkreślają, że u zwierząt otrzymujących lakoamid obserwowano istotnie mniejsze zniszczenie tkanki nerwowej w porównaniu ze zwierzętami z innych grup. Dodatkowo analizy biochemiczne i histologiczne potwierdziły działanie neuroprotekcynne leku u szczurów z uszkodzonym nerwem obwodowym (Demiroz i in., 2020).

3.5.2. Badania kliniczne

Dzięki właściwościom neuroprotekcyjnym lakoamid może znaleźć też zastosowanie w terapii bólu neuropatycznego. W związku z działaniem leku na kanały sodowe zależne od napięcia Nav1.3, Nav1.7 oraz Nav1.8 sugeruje się możliwość jego potencjalnego wykorzystania w leczeniu neuropatii cienkich włókien, związanej z mutacją genu SCN 9A. Gen ten koduje kanały Nav1.7, które mogą stanowić punkt uchwytu dla lakoamidu (De Greef i in., 2019). Mutacje zwiększające ekspresję i czynność kanałów sodowych Nav1.7, szczególnie w obrębie obwodowych neuronów aferentnych oraz neuronów współczulnych, są przyczyną bólu u pacjentów z tym rodzajem neuropatii (Labau i in., 2020).

W celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa lakoamidu w redukcji bólu neuropatycznego, przeprowadzono badanie kliniczne. Pacjenci z neuropatią cienkich włókien zależną od mutacji genu SCN 9A zostali zakwalifikowani do randomizowanego w układzie krzyżowym, podwójnie zaślepionego i kontrolowanego za pomocą placebo badania klinicznego. Po spełnieniu kryteriów włączenia i wyłączenia przydzielono ich losowo do jednego z dwóch schematów leczenia, rozpoczynano od lakoamidu, a następnie podawano placebo bądź też zaczynało od placebo, a lakoamid podawano w drugiej kolejności. Badanie przeprowadzone zostało u 24 pacjentów posiadających różne warianty genu kodującego kanały Nav1.7. U prawie połowy pacjentów z mutacją powodującą wzmożoną ekspresję kanałów Nav1.7 zaobserwowano złagodzenie bólu, jednakże istnieje konieczność przeprowadzenia kolejnych badań mających na celu sprawdzenie, czy u pacjentów z konkretnymi wariantami genu istnieje większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na lakoamid w porównaniu z grupą posiadającą inne jego warianty (De Greef i in., 2019).

W związku z ograniczonymi metodami leczenia bolesnych neuropatii cukrzycowych podejmuje się próby poszukiwania nowych rozwiązań terapeutycznych. Potencjalną skuteczność lakoamidu w polineuropatii spowodowanej cukrzycą, w porównaniu z placebo, oceniano w jednym z badań klinicznych. Głównymi kryteriami kwalifikującymi pacjentów do 18-tygodniowego badania była zdiagnozowana cukrzyca typu 1 lub 2 oraz objawy neuropatii cukrzycowej, które pojawiły się w okresie od 5 miesięcy do 6 lat. Uczestnicy badania z podwójnie ślepą próbą przyjmowali placebo lub lakoamid w dawce 400 mg/dobę lub 600 mg/dobę. W obydwu grupach przyjmujących lakoamid zaobserwowano redukcję bólu w porównaniu z placebo, jednak wyniki te nie były statystycznie istotne. Na uwagę zasługuje jednakże fakt, że dzięki miareczkowaniu dawek leku efekt przeciwbólowy okazał się bardziej trwały (Ziegler i in., 2010).

Podsumowanie

Z przedstawionego przeglądu literatury wynika, że złożony mechanizm działania leków przeciwpadaczkowych kolejnej generacji, związany z modulującym wpływem na różne układy neurotransmisyjne, w pełni uzasadnia próby ich szerszego wykorzystania w terapii lub profilaktyce różnych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, których patogeneza wiąże się z zaburzeniami neurotransmisji. Briwaracetam jest obecnie badany pod kątem zastosowania w leczeniu zaburzeń poznawczych, choroby Alzheimera, migreny czy schizofrenii. Natomiast w przypadku lakoamidu prowadzone są badania związane z wykorzystaniem leku w terapii uzależnienia od alkoholu, choroby Alzheimera oraz neuropatii. Ważnym elementem aktywności farmakologicznej tych leków jest działanie neuroprotekcyjne, które wnosi dodatkowe korzyści zarówno u chorych na padaczkę, jak też pacjentów z innymi schorzeniami, kiedy to próbuje się wykorzystać nowe leki przeciwpadaczkowe. Wyniki badań przedklinicznych są bardzo obiecujące, natomiast podejmowane próby kliniczne mają wciąż niewielki zakres i obejmują nieduże grupy pacjentów. Istnieje potrzeba dalszych obserwacji i badań klinicznych, które potwierdzą skuteczność działania tych leków w innych wskazaniach niż padaczka oraz pozwolą w większym stopniu odnieść się do bezpieczeństwa ich stosowania.

Bibliografia

- Abou-Khalil B.W. 2016. Antiepileptic Drugs. *Continuum Lifelong Learning in Neurology* 22(1), str. 132–156. DOI: [10.1212/CON.0000000000000289](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000289).
- Abramowicz A., Gos M. 2015. Neurofibromin-protein structure and cellular functions in the context of neurofibromatosis type I pathogenesis. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 69, str. 1331–1348. DOI: [10.5604/17322693.1185213](https://doi.org/10.5604/17322693.1185213).
- Ahn J.Y., Yan B.C., Park J.H., Ahn J.H., Lee D.H., Kim I.H., Cho J.C., Chen B.H., Lee J.C., Cho Y.S., Shin M.C., Cho J.H., Hong S., Won M.H., Kim S.K. 2015. Novel antiepileptic drug lacosamide exerts neuroprotective effects by decreasing glial activation in the hippocampus of a gerbil model of ischemic stroke. *Experimental and Therapeutic Medicine* 10(6), str. 2007–2014. DOI: [10.3892/etm.2015.2794](https://doi.org/10.3892/etm.2015.2794).
- Bajjalieh S.M., Frantz G.D., Weimann J.M., McConnel S.K., Scheller R.H. 1994. Differential Expression of Synaptic Vesicle Protein 2 (SV2) Isoforms. *Journal of Neuroscience* 14(9), str. 5223–5235. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.14-09-05223.1994](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-09-05223.1994).
- Bang S.R., Ambavade S.D., Jagdale P.G., Adkar P.P., Waghmare A.B., Ambavade P.D. 2015. Lacosamide Reduces HDAC Levels in the Brain and Improves Memory: Potential for Treatment of Alzheimer's Disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 134, str. 65–69. DOI: [10.1016/j.pbb.2015.04.011](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.04.011).
- Becerra J.L., Ojeda J., Corredera E., Giménez J.R. 2011. Review of Therapeutic Options for Adjuvant Treatment of Focal Seizures in Epilepsy. *CNS Drugs* 25, str. 3–15. DOI: [10.2165/1159572-S0-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/1159572-S0-000000000-00000).
- Beydoun A., D'Souza J., Hebert D., Doty P. 2009. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. *Expert Review of Neurotherapeutics* 9(1), str. 33–42. DOI: [10.1586/14737175.9.1.33](https://doi.org/10.1586/14737175.9.1.33).
- Bialer M., Johannessen S.I., Kupferberg H.J., Levy R.H., Perucca E., Tomson T. 2004. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Research* 61(1–3), str. 1–48. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2004.07.010](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.07.010).
- Biton V., Berkovic S.F., Abou-Khalil B., Sperling M.R., Johnson M.E., Lu S. 2014. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults; a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 55(1), str. 57–66. DOI: [10.1111/epi.12433](https://doi.org/10.1111/epi.12433).
- Biton V., Gil-Nagel A., Isojarvi J., Doty P., Hebert D., Fountain N.B. 2015. Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures. Analysis of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Epilepsy & Behavior* 52, str. 119–127. DOI: [10.1016/j.yebeh.2015.09.006](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.006).
- Biton V., Rosenfeld W.E., Whitesides J., Fountain N.B., Vaiciene N., Rudd G.D. 2008. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 49(3), str. 418–424. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2007.01317.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01317.x).
- Bossy-Wetzel E., Schwarzenbacher R., Lipton S.A. 2004. Molecular pathways to neurodegeneration. *Nature Medicine* 10(2–9). DOI: [10.1038/nm1067](https://doi.org/10.1038/nm1067).
- Brandt C., Klein P., Badalamenti V., Gasalla T., Whitesides J. 2020. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in epilepsy: In depth pooled analysis. *Epilepsy & Behavior* 103, nr artykułu 106864. DOI: [10.1016/j.yebeh.2019.106864](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106864).
- Calabresi P., Letizia M., Cupini M.D., Centonze D., Pisani F., Bernardi G. 2003. Antiepileptic Drugs as a Possible Neuroprotective Strategy in Brain Ischemia. *Annals of Neurology* 53(6), str. 693–702. DOI: [10.1002/ana.10603](https://doi.org/10.1002/ana.10603).
- Caudle K.L., Lu X.C.M., Mountney A., Shear D.A., Tortella F.C. 2016. Neuroprotection and anti-seizure effects of levetiracetam in a rat model of penetrating ballistic-like brain injury. *Restorative Neurology and Neuroscience* 34(2), str. 257–270. DOI: [10.3233/RNN-150580](https://doi.org/10.3233/RNN-150580).
- Cawello W., Bonn R. 2012. No Pharmacokinetic Interaction Between Lacosamide and Valproic Acid in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology* 52(11), str. 1739–1748. DOI: [10.1177/0091270011426875](https://doi.org/10.1177/0091270011426875).
- Cawello W., Fuhr U., Hering U., Maatouk H., Halabi A. 2013. Impact of Impaired Renal Function on the Pharmacokinetics of the Antiepileptic Drug Lacosamide. *Clinical Pharmacokinetics* 52, str. 897–906. DOI: [10.1007/s40262-013-0080-7](https://doi.org/10.1007/s40262-013-0080-7).

- Cawello W., Mueller-Voessing C., Fichtner A. 2014. Pharmacokinetics of Lacosamide and Omeprazole Coadministration in Healthy Volunteers: Results from a Phase I, Randomized, Crossover Trial. *Clinical Drug Investigation* 34(5), str. 317–325. DOI: [10.1007/s40261-014-0177-2](https://doi.org/10.1007/s40261-014-0177-2).
- Cawello W., Nickel B., Eggert-Formella A. 2010. No Pharmacokinetic Interaction Between Lacosamide and Carbamazepine in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology* 50(4), str. 459–471. DOI: [10.1177/0091270009347675](https://doi.org/10.1177/0091270009347675).
- Cawello W., Rosenkranz B., Schmid B., Wierich W. 2013. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of coadministration of lacosamide and an oral contraceptive (levonorgestrel plus ethinylestradiol) in healthy female volunteers. *Epilepsia* 54(3), str. 530–536. DOI: [10.1111/epi.12085](https://doi.org/10.1111/epi.12085).
- Cawello W., Stockis A., Andreas J.O., Dimova S. 2014. Advances in epilepsy treatment: lacosamide pharmacokinetic profile. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1329(1), str. 18–32. DOI: [10.1111/nyas.12513](https://doi.org/10.1111/nyas.12513).
- Cawello W. 2015. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Lacosamide. *Clinical Pharmacokinetics* 54, str. 901–914. DOI: [10.1007/s40262-015-0276-0](https://doi.org/10.1007/s40262-015-0276-0).
- Celikyurt I.K., Ulak G., Mutlu O., Akar F.Y., Mulayimb S., Erden F., Komsuoglu S.S. 2012. Positive impact of levetiracetam on emotional learning and memory in naive mice. *Life Sciences* 90, str. 185–189. DOI: [10.1016/j.lfs.2011.11.003](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.11.003).
- Cetiner M., Aydin H.E. 2018. Demonstration of the effect of brivaracetam on an experimental epilepsy model. *Turkish Journal of Medical Sciences* 48, str. 1315–1320. DOI: [10.3906/sag-1806-236](https://doi.org/10.3906/sag-1806-236).
- Chatzistefanidis D., Karvouni E., Kyritsis A.P., Markoula S. 2013. First Case of Lacosamide-Induced Psychosis. *Clinical Neuropharmacology* 3(1), str. 27–28. DOI: [10.1097/WNF.0b013e3182748ecb](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3182748ecb).
- Choi H.Y., Park J.H., Chen B.H. 2016. Increases of catalase and glutathione peroxidase expressions by lacosamide pretreatment contributes to neuroprotection against experimentally induced transient cerebral ischemia. *Neurochemical Research* 41(9), str. 2380–2390. DOI: [10.1007/s11064-016-1951-8](https://doi.org/10.1007/s11064-016-1951-8).
- Chung S., Sperling M.R., Biton V., Krauss G., Hebert D., Rudd G.D., Doty P. 2010. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures. a randomized controlled trial. *Epilepsia* 51(6), str. 958–967. DOI: [10.1111/j.1528-1167.2009.02496.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02496.x).
- Ciceri S., Grisenti P., Reza Elahi S., Ferraboschi P. 2018. A New Chemoenzymatic Synthesis of the Chiral Key Intermediate of the Antiepileptic Brivaracetam. *Molecules* 23(9), nr artykułu 2206. DOI: [10.3390/molecules23092206](https://doi.org/10.3390/molecules23092206).
- De Greef B.T., Hoeijmakers J.G., Geerts M., Oakes M., Church T.H.E., Waxman S.G., Dib-Hajj S.D., Faber C.G., Merkies I.S.J. 2019. Lacosamide in patients with Nav1.7 mutations-related small fibre neuropathy: a randomized controlled trial. *Brain: a Journal of Neurology* 142(2), str. 263–275. DOI: [10.1093/brain/awy329](https://doi.org/10.1093/brain/awy329).
- De Groot M., Douw L., Sizoo, E.M., Bosma I., Froklage F.E., Heimans J.J., Postma T.J., Klein M., Reijneveld J.C. 2012. Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients. *Neuro-Oncology* 15(2), str. 216–223. DOI: [10.1093/neuonc/nos288](https://doi.org/10.1093/neuonc/nos288).
- Demiroz S., Bengu A.S., Ulucan A., Atici Y., Erdogan S., Cirakli A., Erdem S. 2020. Neuroprotective Effects of Lacosamide in Experimental Peripheral Nerve Injury in Rats: a Prospective Randomized and Placebo-Controlled Trial. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 63(2), str. 171–177. DOI: [10.3340/jkns.2019.0178](https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0178).
- Demiroz S., Ulucan A., Bengu A.S., Ur F.D., Gergin O.O., Erdem S. 2019. Neuroprotective Effects of Lacosamide in Experimental Traumatic Spinal Cord Injury in Rats. *Turkish Neurosurgery* 29(5), str. 718–723. DOI: [10.5137/1019-5149.JTN.25891-19.2](https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.25891-19.2).
- Detrait E.R., Leclercq K., Löscher W., Potschka H., Niespodziany I., Hanon E., Kaminski R.M., Matagne A., Lambert Y. 2010. Brivaracetam does not alter spatial learning and memory in both normal and amygdala-kindled rats. *Epilepsy Research* 91(1), str. 74–83. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2010.06.014](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.06.014).
- Doty P., Rudd G.D., Stoehr T., Thomas D. 2007. Lacosamide. *Neurotherapeutics* 4(1), str. 145–148. DOI: [10.1016/j.nurt.2006.10.002](https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.10.002).
- Edmonds H.L., Jr. Jiang Y.D., Zhang P.Y., Shank R. 2001. Topiramate as a neuroprotectant in a rat model of global ischemia-induced neurodegeneration. *Life Sciences* 69, str. 2265–2277. DOI: [10.1016/s0024-3205\(01\)01306-6](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01306-6).
- Fakhoury T., McDonough B., Colson A.O., Stockis A., Elmoufti S., Whitesides J., Brodie M.J. 2015. Brivaracetam-induced elevation of carbamazepine epoxide levels: A post-hoc analysis from the clinical development program. *Epilepsy Research* 145, str. 55–62. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2018.06.002](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.06.002).

- Farrokh S., Erdman M., Bon J., Tesoro E. 2019. Use of Newer Anticonvulsants for the Treatment of Status Epilepticus. *Pharmacotherapy* 39(3), str. 297–316. DOI: [10.1002/phar.2229](https://doi.org/10.1002/phar.2229).
- French J.A., Costantini C., Brodsky A., von Rosenstiel P., Group N.S. 2010. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures; a randomized controlled trial. *Neurology* 75(6), str. 519–525. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3181ec7f7f](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ec7f7f).
- Ge Y.X., Lin Y.Y., Bi Q.Q., Chen Y.J. 2020. Brivaracetam Prevents the Over-Expression of Synaptic Vesicle Protein 2A and Rescues the Deficits of Hippocampal Long-term Potentiation in Vivo in Chronic Temporal Lobe Epilepsy Rats. *Current Neurovascular Research* 17(4), str. 354–360. DOI: [10.2174/1567202617666200514114917](https://doi.org/10.2174/1567202617666200514114917).
- Gillard M., Fuks B., Leclercq K., Matagne A. 2011. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: Relationship to anti-convulsant properties. *European Journal of Pharmacology* 664(1–3), str. 36–44. DOI: [10.1016/j.ejphar.2011.04.064](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.04.064).
- Grzesiak A., Zalewska-Kasubowska J. 2011. Topiramát, lek przeciwpadaczkowy II generacji – nowe możliwości zastosowania terapeutycznego. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2, str. 67–74.
- Halford J.J., Lapointe M. 2009. Clinical Perspectives on Lacosamide. *Epilepsy Currents* 9(1), str. 1–9. DOI: [10.1111/j.1535-7511.2008.01273.x](https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2008.01273.x).
- Hanon E., Klitgaard H. 2001. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. *Seizure* 10(4), str. 287–293. DOI: [10.1053/seiz.2000.0511](https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0511).
- Hensley K., Venkova K., Christov A., Gunning W., Park J. 2011. Collapsin Response Mediator Protein-2: An Emerging Pathologic Feature and Therapeutic Target for Neurodegeneration. *Molecular Neurobiology* 43(3), str. 180–191. DOI: [10.1007/s12035-011-8166-4](https://doi.org/10.1007/s12035-011-8166-4).
- Hoy S.M. 2013. Lacosamide: a Review of Its Use as Adjunctive Therapy in the Management of Partial-Onset Seizures. *CNS Drugs* 27(12), str. 1125–1142. DOI: [10.1007/s40263-013-0123-5](https://doi.org/10.1007/s40263-013-0123-5).
- Hoy S.M. 2018. Lacosamide: a Review in Focal - Onset Seizures in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs* 32(5), str. 473–484. DOI: [10.1007/s40263-018-0523-7](https://doi.org/10.1007/s40263-018-0523-7).
- Inagaki N., Chihara K., Arimura N., Ménager C., Kawano Y., Matsuo N., Nishimura T., Amano M., Kaibuchi K. 2001. CRMP-2 induces axons in cultured hippocampal neurons. *Nature Neuroscience* 4(8), str. 781–782. DOI: [10.1038/90476](https://doi.org/10.1038/90476).
- Janz R., Goda Y., Geppert M., Missler M., Südhof T.C. 1999. SV2A and SV2B Function as Redundant Ca²⁺ Regulators in Neurotransmitter Release. *Neuron* 24(4), str. 1003–1016. DOI: [10.1016/s0896-6273\(00\)81046-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81046-6).
- Jiyan L., Sun M., Wang X. 2020. The adverse-effect profile of lacosamide. *Expert Opinion on Drug Safety* 19(2), str. 131–138. DOI: [10.1080/14740338.2020.1713089](https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1713089).
- Kellinghaus C. 2009. Lacosamide as treatment for partial epilepsy: mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 5, str. 757–766. DOI: [10.2147/tcrm.s5189](https://doi.org/10.2147/tcrm.s5189).
- Kim G.H., Byeon J.H., Eun B.L. 2017. Neuroprotective Effect of Lacosamide on Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *Journal of Clinical Neurology* 13(2), str. 138–143. DOI: [10.3988/jcn.2017.13.2.138](https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.2.138).
- Klein P., Schiemann J., Sperling M.R., Whitesides J., Liang W., Stalvey T., Brandt C., Kwan P. 2015. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 56(12), str. 1890–1898. DOI: [10.1111/epi.13212](https://doi.org/10.1111/epi.13212).
- Klitgaard H., Matagne A., Nicolas J.M. 2016. Brivaracetam: rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. *Epilepsia* 57(4), str. 538–548. DOI: [10.1111/epi.13340](https://doi.org/10.1111/epi.13340).
- Kropeit D., Johnson M., Cawello W., Rudd G.D., Horstmann R. 2015. Lacosamide cardiac safety: a thorough QT/QTc trial in healthy volunteers. *Acta Neurologica Scandinavica* 132(5), str. 346–354. DOI: [10.1111/ane.12416](https://doi.org/10.1111/ane.12416).
- Krupa-Burtnik A., Zwierzyńska E., Pietrzak B. 2019. The effect of zonisamide on memory processes – a preclinical study. *Epilepsy & Behavior* 102, nr artykułu 106659. DOI: [10.1016/j.yebeh.2019.106659](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106659).
- Kudin A.P., Debska-Vielhaber G., Vielhaber S., Elger C.E., Kunz W.S. 2004. The Mechanism of Neuroprotection by Topiramate in an Animal Model of Epilepsy. *Epilepsia* 45(12), str. 1478–1487. DOI: [10.1111/j.0013-9580.2004.13504.x](https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.13504.x).
- Kwan P., Trinka E., Van Paesschen W., Rektor I., Johnson M.E., Lu S. 2014. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies. *Epilepsia* 55(1), str. 38–46. DOI: [10.1111/epi.12391](https://doi.org/10.1111/epi.12391).

- Labau J.I.R., Estacion M., Tanaka B.S., de Greef B.T.A., Hoeijmakers J.G.J., Geerts M., Gerrits M.M., Smeets H.J., Faber C.G., Merckies I.S.J., Lauria G., Dib-Hajj S.D., Waxman S.G. 2020. Differential effect of lacosamide on Nav1.7 variants from responsive and non-responsive patients with small fibre neuropathy. *Brain* 143(3), str. 771–782. DOI: [10.1093/brain/awaa016](https://doi.org/10.1093/brain/awaa016).
- Lafortune J., Deacon C., Clement J.F. 2020. Brivaracetam: first canadian experience in an intractable epilepsy population. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 4(2), str. 183–188. DOI: [10.1017/cjn.2019.321](https://doi.org/10.1017/cjn.2019.321).
- Lamberty Y., Ardid D., Eschalié A., Alloui A., Segal J.A., Matagne A., Kenda B., Michel P., Klitgaard H.V. 2003. A new pyrrolidone derivative UCB 34714 is effective in neuropathic pain models in the rats: comparison to gabapentin. *Journal of Pain* 4, str. 53.
- Lee S.R., Kim S.P., Kim J.E. 2000. Protective effect of topiramate against hippocampal neuronal damage after global ischemia in the gerbils. *Neuroscience Letters* 281, str. 183–186. DOI: [10.1016/s0304-3940\(00\)00847-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00847-8).
- Licko T., Seeger N., Zellinger C., Russmann V., Matagne A., Potschka H. 2013. Lacosamide treatment following status epilepticus attenuates neuronal cell loss and alterations in hippocampal neurogenesis in a rat electrical status epilepticus model. *Epilepsia* 54(7), str. 1176–1185. DOI: [10.1111/epi.12196](https://doi.org/10.1111/epi.12196).
- Liu F., Laguesse S., Legastelois R., Morisot N., Ben Hamida S., Ron D. 2016. mTORC1-dependent translation of collapsin response mediator protein-2 drives neuroadaptations underlying excessive alcohol-drinking behaviors. *Molecular Psychiatry* 22(1), str. 89–101. DOI: [10.1038/mp.2016.12](https://doi.org/10.1038/mp.2016.12).
- Löscher W., Gillard M., Sands Z.A., Kaminski R.M., Klitgaard H. 2016. Synaptic vesicle glycoprotein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond. *CNS Drugs* 30(11), str. 1055–1077. DOI: [10.1007/s40263-016-0384-x](https://doi.org/10.1007/s40263-016-0384-x).
- Löscher W., Luna Tortós C., Römermann K., Fedrowitz M. 2011. Do ATP-binding cassette transporters cause pharmacoresistance in epilepsy? Problems and approaches in determining which antiepileptic drugs are affected. *Current Pharmaceutical Design* 17(26), str. 2808–2828. DOI: [10.2174/138161211797440212](https://doi.org/10.2174/138161211797440212).
- Luszczki J.J., Zagaja M., Miziak B., Kondrat-Wrobel M., Zaluska K., Wroblewska-Luczka P., Adamczuk P., Czuczwar J.S., Florek-Luszczki M. 2017. Beneficial Combination of Lacosamide with Retigabine In Experimental Animals: An Isobolographic Analysis. *Pharmacology* 101(1–2), str. 22–28. DOI: [10.1159/000480019](https://doi.org/10.1159/000480019).
- Margineanu D.G., Klitgaard H. 2009. Brivaracetam inhibits spreading depression in rat neocortical slices in vitro. *Seizure* 18(6), str. 453–456. DOI: [10.1016/j.seizure.2009.01.002](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.01.002).
- Marini H., Costa C., Passaniti M., Esposito M., Campo G.M., Ientile R., Adamo E.B., Marini R., Calabresi P., Altavilla D., Minutoli L., Pisani F., Squadrito F. 2004. Levetiracetam protects against kainic acid-induced toxicity. *Life Sciences* 74(10), str. 1253–1264. DOI: [10.1016/j.lfs.2003.08.006](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.08.006).
- Matagne A., Margineanu D.G., Kenda B., Michel P., Klitgaard H. 2008. Anticonvulsive and antiepileptic properties of brivaracetam, a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein SV2A. *British Journal of Pharmacology* 154, str. 1662–1671. DOI: [10.1038/bjp.2008.198](https://doi.org/10.1038/bjp.2008.198).
- Mattheisen M., Mühleisen T.W., Strohmaier J., Treutlein J., Nenadic I., Alblas M., Meier S., Degenhardt F., Herms S., Hoffmann P., Witt S.H., Giegling I., Sauer H., Schulze T.G., Rujescu D., Nöthen M.M., Rietschel M., Cichon S. 2012. Genetic variation at the synaptic vesicle gene SV2A is associated with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 141(2–3), str. 262–265. DOI: [10.1016/j.schres.2012.08.027](https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.027).
- Morris D.R., Levenson C.W. 2017. Neurotoxicity of Zinc. *Advances in Neurobiology* 18, str. 303–312. DOI: [10.1007/978-3-319-60189-2_15](https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2_15).
- Moseley B.D., Chanteux H., Nicolas J.M., Laloyaux C., Gidal B., Stockis A. 2020. A review of the drug-drug interactions of the antiepileptic drug brivaracetam. *Epilepsy Research* 163, nr artykułu 106327. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2020.106327](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106327).
- Moseley B.D., Otoul C., Staelens L., Stockis A. 2019. Pharmacokinetic interaction of brivaracetam on other antiepileptic drugs in adults with focal seizures: Pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Research* 58, nr artykułu 106218. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2019.106218](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106218).
- Mula M. 2016. Third generation antiepileptic drug monotherapies in adults with epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics* 16(9), str. 1087–1092. DOI: [10.1080/14737175.2016.1195264](https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1195264).
- Nau A.L., Mwape K.E., Wiefek J., Schmidt K., Abatih E., Dorny P., Praet N., Chiluba C., Schmidt H., Phiri I.K., Winkler A.S., Gabriél S., Blocher J. 2018. Cognitive impairment and quality of life of people with epilepsy and neurocysticercosis in Zambia. *Epilepsy & Behavior* 80, str. 354–359. DOI: [10.1016/j.yebeh.2017.10.042](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.042).

- Nicolas J.M., Chanteux H., Rosa M., Watanabe S., Stockis A. 2012. Effect of gemfibrozil on the metabolism of brivaracetam in vitro and in human subjects. *Drug Metabolism and Disposition* 40(8), str. 1466–1472. DOI: [10.1124/dmd.112.045328](https://doi.org/10.1124/dmd.112.045328).
- Nicolas J.M., Hannestad J., Holden D., Kervyn S., Nabulsi N., Tytgat D., Huang Y., Chanteux H., Staelens L., Matagne A., Mathy F.X., Mercier J., Stockis A., Carson R.E., Klitgaard H. 2016. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia* 57(2), str. 201–209. DOI: [10.1111/epi.13267](https://doi.org/10.1111/epi.13267).
- Niespodziały I., André V.M., Leclère N., Hanon E., Ghisdal P., Wolff C. 2015. Brivaracetam differentially affects voltage-gated sodium currents without impairing sustained repetitive firing in neurons. *CNS neuroscience and therapeutics* 21(3), str. 241–251. DOI: [10.1111/cns.12347](https://doi.org/10.1111/cns.12347).
- Niespodziały I., Rigo J.M., Moonen G., Matagne A., Klitgaard H., Wolff C. 2017. Brivaracetam does not modulate ionotropic channels activated by glutamate, γ -aminobutyric acid, and glycine in hippocampal neurons. *Epilepsia* 58(11), str. 157–161. DOI: [10.1111/epi.13890](https://doi.org/10.1111/epi.13890).
- Niquet J., Suchomelova L., Thompson K., Klitgaard H., Matagne A., Wasterlain C. 2017. Acute and long-term effects of brivaracetam and brivaracetam-diazepam combination in experimental model of status epilepticus. *Epilepsia* 58(7), str. 1199–1207. DOI: [10.1111/epi.13787](https://doi.org/10.1111/epi.13787).
- Nygaard H.B., Kaufman A.C., Sekine-Konno T., Huh L.L., Goings H., Feldman S.J., Kostylev M.A., Strittmatter S.M. 2015. Brivaracetam, but not etosuximide, reverses memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model. *Alzheimer's Research & Therapy* 7(1), nr artykułu 25. DOI: [10.1186/s13195-015-0110-9](https://doi.org/10.1186/s13195-015-0110-9).
- Onwordi E.C., Halff E.F., Whitehurst T., Mansur A., Cotel M.C., Wells L., Creaney H., Bonsall D., Rogdaki M., Shatalina E., Marques T.R., Rabiner E.A., Roger N.G., Natesan S., Vernon A.C., Howes O.D. 2020. Synaptic density marker SV2A is reduced in schizophrenia patients and unaffected by antipsychotics in rats. *Nature Communications* 11(1), nr artykułu 246. DOI: [10.1038/s41467-019-14122-0](https://doi.org/10.1038/s41467-019-14122-0).
- Ortiz de la Rosa J.S., Ladino L.D., Rodríguez P.J., Rueda M.C., Polanía J.P., Castañeda A.C. 2018. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: a systematic review. *Seizure* 56, str. 34–40. DOI: [10.1016/j.seizure.2018.01.014](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.014).
- Palop J.J., Mucke L. 2009. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 66(4), str. 435–440. DOI: [10.1001/archneurol.2009.15](https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.15).
- Pietrzak B., Natanek A., Zwierzyńska E. 2019. Levetiracetam – a drug that can be used not only in the treatment of epilepsy. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 73, str. 457–466. DOI: [10.5604/01.3001.0013.4670](https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.4670).
- Pitkanen A., Immonen R., Nodde-Ekane X., Gröhn O., Stöhr T., Nissinen J. 2014. Effect of lacosamide on structural damage and functional recovery after traumatic brain injury in rats. *Epilepsy Research* 108(4), 653–665. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2014.02.001](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.02.001).
- Pitkanen A. 1996. Treatment with antiepileptic drugs: Possible neuroprotective effects. *Neurology* 47(1), str. 12–16. DOI: [10.1212/wnl.47.1_suppl.1.12s](https://doi.org/10.1212/wnl.47.1_suppl.1.12s).
- Rice J.P., Wallace D.G., Hamilton D.A. 2015. Lesions of the Hippocampus or Dorsolateral Striatum Disrupt Distinct Aspects of Spatial Navigation Strategies Based on Proximal and Distal Information in a Cued Variant of the Morris Water Task. *Behavioural Brain Research* 289, str. 105–117. DOI: [10.1016/j.bbr.2015.04.026](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.04.026).
- Rogawski M.A., Tofighty A., White H.S., Matagne A., Wolff C. 2015. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Research* 110, str. 189–205. DOI: [10.1016/j.eplepsyres.2014.11.021](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.021).
- Rolan P., Sargentini-Maier M.L., Pigeolet E., Stockis A. 2008. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after multiple increasing oral doses in healthy men. *British Journal of Clinical Pharmacology* 66(1), str. 71–75. DOI: [10.1111/j.1365-2125.2008.03158.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03158.x).
- Rosenthal P. 2007. Brivaracetam (UCB 34714). *Neurotherapeutics* 4(1), str. 84–87. DOI: [10.1016/j.nurt.2006.11.004](https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.004).
- Rudd G.D., Haverkamp W., Mason J.W., Wenger T., Jay G., Hebert D., Horstmann R. 2015. Lacosamide cardiac safety: clinical trials in patients with partial-onset seizures. *Acta Neurologica Scandinavica* 132(5), str. 355–363. DOI: [10.1111/ane.12414](https://doi.org/10.1111/ane.12414).
- Ryvlin P., Werhahn K.J., Błaszczyk B., Johnson M.E., Lu S. 2014. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy; Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 55(1), str. 47–56. DOI: [10.1111/epi.12432](https://doi.org/10.1111/epi.12432).

- Sanchez P.E., Zhu L., Verret L., Vossel K.A., Orr A.G., Cirrito J.R., Devidze N., Ho K., Yu G.Q., Palop J.J., Mucke L. 2012. Levetiracetam suppresses neuronal network and reverses synaptic and cognitive deficits in Alzheimer's disease model. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109(42), str. 2895–2903. DOI: [10.1073/pnas.1121081109](https://doi.org/10.1073/pnas.1121081109).
- Sanon N.T., Gagné J., Wolf D.C., Aboulamer S., Bosoi C.M., Simard A., Messiet E., Desgent S., Carmant L. 2018. Favorable adverse effect profile of brivaracetam vs levetiracetam in a preclinical model. *Epilepsy & Behavior* 79, str. 117–125. DOI: [10.1016/j.yebeh.2017.11.019](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.019).
- Sarangi S.C., Kakkar A.K., Kumar R., Gupta Y.K. 2016. Effect of lamotrigine, levetiracetam and topiramate on neurobehavioural parameters and oxidative stress in comparison with valproate in rats. *Indian Journal of Medical Research* 144(1), str. 104–111. DOI: [10.4103/0971-5916.193296](https://doi.org/10.4103/0971-5916.193296).
- Sargentini-Maier M.L., Espié P., Coquette A., Stockis A. 2008. Pharmacokinetics and metabolism of 14C-brivaracetam, a novel SV2A ligand, in healthy subjects. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 36(1), str. 36–45. DOI: [10.1124/dmd.107.017129](https://doi.org/10.1124/dmd.107.017129).
- Sargentini-Maier M.L., Rolan P., Connell J., Tytgat D., Jacobs T., Pigeolet E., Riethuisen J.M., Stockis A. 2007. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after single increasing oral doses in healthy males. *British Journal of Clinical Pharmacology* 63(6), str. 680–688. DOI: [10.1111/j.1365-2125.2006.02829.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02829.x).
- Sargentini-Maier M.L., Sokalski A., Boulanger P., Jacobs T., Stockis A. 2012. Brivaracetam disposition in renal impairment. *Journal of Clinical Pharmacology* 52(12), str. 1927–1933. DOI: [10.1177/0091270011431457](https://doi.org/10.1177/0091270011431457).
- Schmitt U., Hiemke C. 2002. Tiagabine, a gamma-amino-butyric acid transporter inhibitor impairs spatial learning of rats in the Morris water-maze. *Behavioural Brain Research* 133(2), str. 391–394. DOI: [10.1016/s0166-4328\(02\)00008-6](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(02)00008-6).
- Schoemaker R., Wade J.R., Stockis A. 2017. Brivaracetam population pharmacokinetics in children with epilepsy aged 1 month to 16 years. *European Journal of Clinical Pharmacology* 73(6), str. 727–733. DOI: [10.1007/s00228-017-2230-6](https://doi.org/10.1007/s00228-017-2230-6).
- Schultz L., Mahmoud S.H. 2020. Is Therapeutic Drug Monitoring of Lacosamide Needed in Patients with Seizures and Epilepsy? *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 45(3), str. 315–349. DOI: [10.1007/s13318-019-00601-8](https://doi.org/10.1007/s13318-019-00601-8).
- Sendrowski K., Sobaniec W., Sobaniec-Łotowska M., Artemowicz B. 2007. Topiramate as a neuroprotectant in the experimental model of febrile seizures. *Advances in Medical Sciences* 52, str. 161–165.
- Serrano M.E., Bartholomé O., Van den Ackerveken P., Ferrara A., Rogister B., Plenevaux A., Tirelli E. 2019. Anxiety-like features and spatial memory problems as a consequence of hippocampal SV2A expression. *Plos one* 14(6), nr artykułu e0217882. DOI: [10.1371/journal.pone.0217882](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217882).
- Sfaello I., Band O., Arzimanoglou A., Gressens P. 2005. Topiramate prevents excitotoxic damage in the newborn rodent brain. *Neurobiology Disease* 20, str. 837–848. DOI: [10.1016/j.nbd.2005.05.019](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.05.019).
- Sharma N., Zameer S., Akhtar M., Vohora D. 2019. Effect of lacosamide on ethanol induced conditioned place preference and withdrawal associated behavior in mice: possible contribution of hippocampal CRMP-2. *Pharmacological Reports* 71, str. 804–810. DOI: [10.1016/j.pharep.2019.04.009](https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.04.009).
- Solmaz V., Aksoy D., Yilmaz M., Eser E., Erbas O. 2015. Demonstration of ameliorative effect of lacosamide: in a rat model of sepsis-induced critical illness polyneuropathy. *Neurological Research* 37(9), str. 797–802. DOI: [10.1179/1743132815Y.0000000040](https://doi.org/10.1179/1743132815Y.0000000040).
- Stockis A., Rolan P. 2013. Effect of brivaracetam (400 mg/day) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive in healthy women. *Journal of Clinical Pharmacology* 53(12), str. 1313–1321. DOI: [10.1002/jcph.187](https://doi.org/10.1002/jcph.187).
- Stockis A., Sargentini-Maier M.L., Horsmans Y. 2013. Brivaracetam disposition in mild to severe hepatic impairment. *Journal of Clinical Pharmacology* 53(6), str. 633–641. DOI: [10.1002/jcph.82](https://doi.org/10.1002/jcph.82).
- Stockis A., van Lier J.J., Cawello W., Kumke T., Eckhardt K. 2013. Lack of effect of lacosamide on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of warfarin. *Epilepsia* 54(7), str. 1161–1166. DOI: [10.1111/epi.12192](https://doi.org/10.1111/epi.12192).
- Stockis A., Watanabe S., Fauchoux N. 2014. Interaction between brivaracetam (100 mg/day) and a combination oral contraceptive: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 55(3), str. 527–531. DOI: [10.1111/epi.12535](https://doi.org/10.1111/epi.12535).

- Stockis A., Watanabe S., Scheen A.J., Tytgat D., Gerin B., Rosa M., Chanteux H., Nicolas J.M. 2016. Effect of Rifampin on the Disposition of Brivaracetam in Human Subjects: Further Insights into Brivaracetam Hydrolysis. *Drug Metabolism and Disposition* 44(6), str. 792–799. DOI: [10.1124/dmd.115.069161](https://doi.org/10.1124/dmd.115.069161).
- Stockis A., Watanabe S., Scheen A.J. 2015. Effect of brivaracetam on CYP3A activity, measured by oral midazolam. *Journal Clinical of Pharmacology* 55(5), str. 543–548. DOI: [10.1002/jcph.446](https://doi.org/10.1002/jcph.446).
- Strzelczyk A., Kay L., Bauer S., Immisch I., Klein K.M., Knake S., Kowski A., Kunz R., Kurlemann G., Langenbruch L., Möddel G., Müller-Schlüter K., Reif P.S., Schubert-Bast S., Steinhoff B.J., Steinig I., Willems L.M., von Podewils F., Rosenow F. 2018. Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. *Epilepsia* 59(8), str. 1549–1556. DOI: [10.1111/epi.14476](https://doi.org/10.1111/epi.14476).
- Taylor S., Heinrichs R.J., Janzen J.M., Ehtisham A. 2010. Levetiracetam is Associated with Improved Cognitive Outcome for Patients with Intracranial Hemorrhage. *Neurocritical Care* 15(1), str. 80–84. DOI: [10.1007/s12028-010-9341-6](https://doi.org/10.1007/s12028-010-9341-6).
- Theochari E., Cock H., Lozsadi D., Galtrey C., Arevalo J., Mula M. 2019. Brivaracetam in adults with drug-resistant epilepsy and psychiatric comorbidities. *Epilepsy & Behavior* 90, str. 129–131. DOI: [10.1016/j.yebeh.2018.11.032](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.032).
- Tischbirek C.H., Wenzel E.M., Zheng F., Huth T., Amato D., Trapp S., Denker A., Welzel O., Lueke K., Svetlitchny A., Rauh M., Deusser J., Schwab A., Rizzoli S.O., Henkel A.W., Müller C.P., Alzheimer C., Kornhuber J., Groemer T.W. 2012. Use-dependent inhibition of synaptic transmission by the secretion of intravesicularly accumulated antipsychotic drugs. *Neuron* 74(5), str. 830–844. DOI: [10.1016/j.neuron.2012.04.019](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.019).
- Verrotti A., Lattanzi S., Brigo F., Zaccara G. 2020. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice. *Epilepsy & Behavior* 104, nr artykułu 106939. DOI: [10.1016/j.yebeh.2020.106939](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106939).
- Vossler D.G., Wechsler R.T., Williams P., Byrnes W., Theriault S. 2016. Long-term exposure and safety of lacosamide monotherapy for the treatment of partial-onset (focal) seizures: Results from a multicenter, open-label trial. *Epilepsia* 5(10), str. 1625–1633. DOI: [10.1111/epi.13502](https://doi.org/10.1111/epi.13502).
- Wang B., Dawson H., Wang H., Kernagis D., Kolls B.J., Yao L., Laskowitz D.T. 2013. Lacosamide Improves Outcome in a Murine Model of Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care* 19(1), str. 125–134. DOI: [10.1007/s12028-012-9808-8](https://doi.org/10.1007/s12028-012-9808-8).
- Wang X., Yu Y., Ma R., Shao N., Meng H. 2018. Lacosamide modulates collapsin response mediator protein 2 and inhibits mossy fiber sprouting after kainic acid- induced status epilepticus. *NeuroReport* 29(16), str. 1384–1390. DOI: [10.1097/WNR.0000000000001123](https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001123).
- Watanabe S., Peeters P.A., de Kam M.L., Zuiker R.G., Stevens J., van Gerven J.M., Stockis A., Watanabe A.C. 2016. Pharmacological interactions between brivaracetam and ethanol in healthy males. *Journal of Psychopharmacology* 31(7), str. 915–926. DOI: [10.1177/0269881116665326](https://doi.org/10.1177/0269881116665326).
- Welch K.M. 2005. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 45(1), str. 25–32. DOI: [10.1111/j.1526-4610.2005.4501008.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.4501008.x).
- Wiesner A., Zwierzyńska E., Pietrzak B. 2017. Skuteczność topiramatu w terapii uzależnienia od alkoholu – dotychczasowe badania i perspektywy wykorzystania. *Alcoholism and Drug Addiction* 30(3), str. 205–222. DOI: [10.5114/ain.2017.72314](https://doi.org/10.5114/ain.2017.72314).
- Witt J.A., Elger C.E., Helmstaedter C. 2018. Short-term and longer-term effects of brivaracetam on cognition and behavior in a naturalistic clinical setting- preliminary data. *Seizure* 62, str. 49–54. DOI: [10.1016/j.seizure.2018.09.016](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.016).
- Wood M.D., Gillard M. 2017. Evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein. *Epilepsia* 58(2), str. 255–262. DOI: [10.1111/epi.13638](https://doi.org/10.1111/epi.13638).
- Yamamoto Y., Terada K., Araki Y., Fukushima Y., Imai K., Kagawa Y., Takahashi Y. 2020. Therapeutic monitoring of lacosamide in Japanese patients with epilepsy-Clinical response, tolerability, and optimal therapeutic range. *Therapeutic Drug Monitoring* 42(5), str. 754–759. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000764](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000764).
- Yang Y., Shuaib A., Li Q., Siddiqui M.M. 1998. Neuroprotection by delayed administration of topiramate in a rat model of middle cerebral artery embolization. *Brain Research* 804, str. 169–176. DOI: [10.1016/S0006-8993\(98\)00410-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00410-7).
- Ziegler D., Hidvegi T., Gurieva I., Bongardt S., Freynhagen R., Sen D., Sommerville K. 2010. Efficacy and Safety of Lacosamide in Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 33(4), str. 839–841. DOI: [10.2337/dc09-1578](https://doi.org/10.2337/dc09-1578).

- Zwierzńska E., Krupa-Burtnik A., Pietrzak B. 2017. The Possibility of Adverse Effect of Kv7-channel Opener Retigabine on Memory Processes in Rats. *Epilepsy & Behavior* 75, str. 170–175. DOI: [10.1016/j.yebeh.2017.08.004](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.004).
- Zwierzńska E., Pietrzak B. 2014. Patogeneza uzależnień – problem wciąż aktualny. *Alcoholism and Drug Addiction* 27(2), str. 163–175. DOI: [10.1016/S0867-4361\(14\)70011-2](https://doi.org/10.1016/S0867-4361(14)70011-2).

