

Andrzej Klimek

Received: 14.03.2012

Accepted: 22.03.2012

Published: 30.04.2012

## Alternatywne sposoby leczenia padaczki

### Alternative methods in the treatment of epilepsy

Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,

USK nr 2 im. WAM, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: 42 639 35 91

*Praca finansowana ze środków własnych*

#### Streszczenie

Problem padaczki lekoopornej, mimo pojawiających się kolejnych leków przeciwpadaczkowych nowej generacji, nadal pozostaje nierozwiązany. Oznacza to, że potrzebne jest nowe podejście do problemu braku pożądanego efektu terapeutycznego w padaczce, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności stosowania 2-3 leków, stanowiących czwartą już kombinację preparatów. Ponieważ dieta ketogenna u części dzieci przynosi dobre rezultaty, autor poniższej pracy jest zdania, że można ją stosować także u dorosłych. Dodatkowo zasadność tego sposobu leczenia potwierdzają odpowiednie badania przeprowadzone w tej grupie wiekowej. Zakres stosowania immunoglobulin w medycynie, również w neurologii, stale się poszerza. Przed laty immunoglobuliny były zalecane u dzieci z padaczką z towarzyszącymi niedoborami immunologicznymi. Zaobserwowano, że po podaniu immunoglobulin zmniejszała się częstość napadów padaczkowych. Zainteresowanie badaczy skupiło się także na blokerach kanałów wapniowych w kontekście padaczki. Biorą one udział w patogenezie niektórych rodzajów napadów. Udowodniono, że zastosowanie werapamilu jako leku wspomagającego zmniejsza liczbę napadów padaczkowych. Inne blokery nie posiadają takich właściwości, ale uwagę zwraca potencjalne działanie winpocetyny. Drugą ważną grupę leków prowadzących do redukcji napadów padaczkowych stanowią statyny, a zwłaszcza atorwastatyna. Jej efekt przeciwdrgawkowy nie zależy od obniżenia poziomu cholesterolu. Preparat ten jako lek wspomagający jest szczególnie polecany u osób starszych. Reasumując, w prawidłowo leczonej padaczce lekoopornej, przy utrzymujących się napadach, należy rozważyć dołączenie jednego z omawianych leków.

**Słowa kluczowe:** padaczka lekooporna, dieta ketogenna, immunoglobuliny, blokery kanałów wapniowych, statyny

#### Summary

In spite of introduction of new generations of antiepileptic drugs, management of drug resistant epilepsy is still an unsolved issue. Therefore, we need an entirely new approach to the problem of lack of desired therapeutic effect in epilepsy, particularly when consecutive multidrug regimen proves ineffective. As some children respond favourably to ketogenic diet, the author suggests its use in adult patients too. Furthermore, legitimacy of this therapeutic modality has been confirmed by rigorous trials performed in this age group. Spectrum of possible applications of immunoglobulins in medicine, including neurology, is expanding continuously. Formerly, immunoglobulins were recommended in children with chronic epilepsy and concomitant immune deficit. Reduction of seizure frequency of after administration of immunoglobulins has been observed. Research has also focused on calcium channel blockers, as they may play a role in the pathogenesis of some types of seizures. Verapamil as added drug may also reduce the severity of seizures. Other blockers do not have such properties, but possible effects of vinpocetine are noteworthy. Statins are another important group of drugs contributing to reduction of seizures, particularly atorvastatin. Its antiepileptic effect is independent of cholesterol level reduction.

As an adjuvant drug, it is often recommended in the elderly. To sum up, in properly managed drug resistant epilepsy, implementation of one of these treatment options should be considered.

**Key words:** drug-resistant epilepsy, ketogenic diet, immunoglobulins, calcium channel blockers, statin

Historia farmakoterapii padaczki jest krótka, liczy sobie zaledwie około 100 lat. Najpierw Locock wprowadził bromek potasu w celu zwalczania histerycznej epilepsji, a nieco później w leczeniu padaczki zaczęto stosować także inne bromki<sup>(wg 1)</sup>. Przełom nastąpił w roku 1909 po odkryciu przeciwdrgawkowych właściwości fenobarbitalu<sup>(1)</sup>. Chociaż w terapii nadal stosowano inne preparaty, to z czasem fenytoina, karbamazepina i kwas walproinowy (lub jego sole) zostały uznane za klasyczne leki padaczkowe i wciąż za takie uchodzą. Brak zadowalającej skuteczności wyżej wymienionych preparatów skłonił badaczy do poszukiwań alternatywnych rozwiązań. W latach 90. XX wieku zaczęły się pojawiać leki przeciwpadaczkowe nowej generacji. Pierwszym z nich była wigabatryna. Grupa ta liczy obecnie ponad 15 pozycji i co rok lub co 2 lata rejestrowany jest kolejny preparat. Skuteczność leków nowej generacji oraz klasycznych jest porównywalna, również odsetek przypadków padaczki lekoopornej pozostaje na zbliżonym poziomie, to jest mniej więcej 35%. Niemniej jednak tolerancja i objawy uboczne są w tej grupie zdecydowanie mniejsze. Można zatem przypuszczać, że rejestracja i wprowadzanie nowych leków przeciwpadaczkowych nie zmniejszy odsetka przypadków padaczki lekoopornej. W związku z tym, aby uzyskać lepsze wyniki leczenia, należy zastanowić się, jakie substancje mogą wchodzić w dodatnie interakcje ze znanymi dziś lekami przeciwpadaczkowymi lub jak można potencjalizować działanie leku przeciwpadaczkowego. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że istnieją preparaty spełniające wymienione warunki.

Pierwszymi z nich są immunoglobuliny. Znalazły się w obszarze zainteresowań badaczy, ponieważ wiele rodzajów zespołów padaczkowych u dzieci, na przykład Westa czy Lennox-Gastaut, przebiega z niedoborami immunologicznymi. Stosowanie immunoglobulin w tego typu przypadkach miało korzystny wpływ, bowiem poza poprawą odporności u części dzieci obserwowano znaczącą redukcję napadów. Pierwsze doniesienia na ten temat pochodzą z lat 70.<sup>(2,3)</sup> Później immunoglobuliny zaczęto stosować bardziej racjonalnie, kontrolując ich poziom w surowicy krwi. Okazało się, że w 25% przypadków padaczki idiopatycznej poziom immunoglobulin był obniżony. van Engelen i wsp.<sup>(4)</sup> analizowali 24 próby terapeutyczne, w których u 368 chorych stosowano dożylnie immunoglobuliny w dawce od 0,6 do 6,89 mg/kg w różnym czasie – od kilku tygodni do kilku miesięcy. Całkowitą remisję uzyskano w 23%, a redukcję napadów w 52% przypadków, łącznie z normalizacją zapisu EEG. Niedostatkami tej pracy był brak badań kontrolnych.

Autorzy nie sformułowali jasno mechanizmu działania immunoglobulin w padaczce. Stwierdzili ogólnikowo, że być może jest to wynik neutralizacji autoprzeciwciał.

Kilka lat później próby wyjaśnienia mechanizmu działania immunoglobulin w padaczce podjął się van Rijckevorsel<sup>(5)</sup>, który sądził, że napad drgawkowy uwalnia nie tylko pewne hormony (na przykład obserwowany jest wzrost PRL), ale i interleukiny czy TNF. Po leczeniu przeciwpadaczkowym odnotowano spadek IgG i/lub IgA we krwi. Na tej podstawie badacz wysnuł wniosek, że dożylnie podane immunoglobuliny wpływają korzystnie poprzez niwelowanie opisanych wyżej procesów. Villani i Avanzini<sup>(6)</sup> oznaczali poziom immunoglobulin w płynie mózgowo-rdzeniowym i wykazali jego wzrost z 44% do 76%. Według Lemieux i wsp.<sup>(7)</sup> pozytywny efekt ich działania osiągnięty jest w wyniku skomplikowanych interakcji z innymi substancjami immunomodulującymi. Obecnie stosowanie immunoglobulin u pacjentów z padaczką może być utrudnione, bowiem choroba ta nie została wymieniona we wskazaniach terapeutycznych producenta.

Współczesna medycyna chętnie wykorzystuje immunoglobuliny. Uzyskiwane częstokroć satysfakcjonujące rezultaty w różnych chorobach nie mają równie dobrego wyjaśnienia. W przypadku padaczki poprawy nie można tłumaczyć podwyższeniem ich poziomu w płynie mózgowo-rdzeniowym, bowiem nie jest to ich jedyny efekt działania.

Autor niniejszej pracy chciałby przypomnieć, że już Majkowski w 1986 roku w swej monografii zatytułowanej *Padaczka* napisał rozdział pt. „Niefarmakologiczne metody leczenia padaczki”, wśród których wyodrębnił hipnozę, *biofeedback* oraz drażnienie mózdzku. Odnosił się do nich krytycznie, nie widząc możliwości praktycznego ich zastosowania<sup>(8)</sup>.

Jednym ze sposobów niefarmakologicznego leczenia padaczki jest dieta ketogeniczna. Od jej opracowania w 1921 roku zajmuje stałe miejsce w terapii padaczki u dzieci. Od kilku lat obserwuje się wzmożone zainteresowanie badaczy tą metodą leczniczą, która swoim zakresem stosowania objęła również padaczkę lekooporną u dorosłych<sup>(9,10)</sup>.

Uważa się, że wzrost popularności diety ketogenicznej jest związany z jej modyfikacjami. Uprzednio stosowano trójglicerydy zawierające kwasy tłuszczowe o średniej długości łańcucha, natomiast obecnie są podawane trójglicerydy o krótszej długości łańcucha bądź stosowana jest zmodyfikowana dieta Atkinsa. Leczeni tą metodą pacjenci na 1 g białka/kg otrzymują 2-4 g tłuszczu oraz niewielkie ilości węglowodanów. Zaleca się, aby wprowadzenie do diety było poprzedzone 1-2-dniową głodówką. Jej stosowanie wywołuje kwasicę i pojawienie się ciał ketonowych, co ma być warunkiem działania przeciwdrgawkowego. Mechanizm tego działania nie został jednak w pełni poznany. Badacze twierdzą obecnie, że to kwasy tłuszczowe odpowiadają za efekty przeciwdrgawkowe<sup>(11)</sup>. U osób dorosłych po zastosowaniu zmodyfikowanej diety Atkinsa po

6 miesiącach terapii u 20-30% leczonych odnotowano 50% redukcję napadów<sup>(12-14)</sup>. Auvin<sup>(15)</sup> przypomina, że w wysuszonym mózgu na lipidy przypada 60%, z czego 30% stanowią wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA).

Do jednej z grup PUFA należą powszechnie stosowane kwasy omega-3 i omega-6. Zdaniem Auvina<sup>(15)</sup> produktem rozkładu kwasów tłuszczowych są 2-monoglicerydy, które wnikają przez błonę komórkową do erytrocytów. O ile doświadczenia na zwierzętach laboratoryjnych przynoszą pozytywne rezultaty, o tyle w praktyce klinicznej nie udowodniono ustąpienia drgawek zależnego od kwasów tłuszczowych. W badaniach klinicznych zapoczątkowanych w 2002 roku przez Schlangera i wsp.<sup>(16)</sup> podawano pacjentom tran. Tylko 6 z 21 chorych zdecydowało się kontynuować leczenie, ale po 6 miesiącach u wszystkich nastąpiła znamienna redukcja napadów. Kolejne badanie było już zaślepione z udziałem grupy kontrolnej. Pięćdziesięciosześcioosobowa grupa pacjentów otrzymywała 1 g kwasu eikozapentaenowego (EPA) i 0,7 g kwasu dokozaheksaenowego (DHA) lub placebo przez 12 tygodni. W tej grupie 1/3 chorych wykazywała znaczącą poprawę<sup>(17)</sup>.

Opierając się na dotychczasowych badaniach, Auvin<sup>(15)</sup> stwierdził, że są podstawy, by sądzić, że kwasy tłuszczowe wykazują działanie przeciwdrgawkowe, ale w ramach diety ketogennej. Należy zdać sobie sprawę, że dieta ketogenna wywiera różny wpływ na organizm. Wziąwszy pod uwagę przedstawione wyniki badań, autor niniejszej pracy jest zdania, że w przypadkach padaczki lekoopornej można zastosować tę metodę.

Drugą grupę leków, obok immunoglobulin, stanowią blokery kanałów wapniowych, chętnie stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej czy zaburzeń rytmu serca. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu kanałów wapniowych. Ponieważ w patogenezie padaczki, a także napadów padaczkowych kanały wapniowe (poza kanałami

sodowymi, potasowymi czy chlorkowymi) odgrywają znaczącą rolę, stosowanie blokerów wapniowych wydaje się teoretycznie uzasadnione. Mechanizm ich działania tłumaczy się dwójako. W tabeli 1 zostały przedstawione zespoły padaczkowe w zależności od mutacji genu związanego z poszczególnym kanałem jonowym<sup>(18)</sup>.

Jedna z grup padaczek jest związana z mutacją podjednostki alfa 4 receptora acetylocholiny (nAChR). Receptory nikotynowe w mózgu wykazują przepuszczalność dla jonów Ca i część z nich jest umiejscowiona na błonie presynaptycznej, gdzie przyczyniają się do zwiększonego uwalniania GABA. Zmutowane receptory nAChR mają mniejszą przepuszczalność dla jonów Ca, co może być przyczyną padaczki ze względu na niedostateczne hamowanie synaptyczne<sup>(19)</sup>.

W modelu zwierzęcym padaczki receptory NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego) stają się bardziej wrażliwe na działanie agonistów, ponadto ich aktywacja zmniejsza hamowanie wywołane przez receptory GABA<sub>A</sub>. Łącznikiem między receptorami NMDA i GABA są jony Ca. Napływ jonów Ca przez receptory NMDA aktywuje pewien rodzaj fosfatazy – kalcineurynę. To powoduje defosforylację receptorów GABA<sub>A</sub>, co redukuje płynący przez nie prąd jonowy Cl<sup>-</sup> wywołany przyłączeniem GABA<sup>(19,20)</sup>.

Iannetti i wsp. uważają, że działanie jednego z blokerów kanału wapniowego, którym jest werapamil, ma w padaczce polegać na ograniczeniu wchodzenia jonów Ca<sup>++</sup> do komórki oraz zmniejszeniu wewnątrzkomórkowego Ca<sup>++</sup> z końcową repolaryzacją błon<sup>(21)</sup>.

Drugi mechanizm działania blokerów kanałów wapniowych/werapamilu polega na hamowaniu P-glikoproteiny (P-gp). Przyjmuje się, że powodem lekooporności w padaczce jest nadekspresja P-glikoproteiny. Jej obecność wykryto w *endothelium* kapilarów guza płata skroniowego manifestującego się

Gen	Zespół	Chromosom
<b>Kanały sodowe</b>		
SCN1A	padaczka uogólniona z drgawkami gorączkowymi plus (GEFS+)	2q24
SCN1A	ciężka padaczka miokloniczna niemowląt	2q
SCN2A	łagodne rodzinne drgawki okresu noworodkowego oraz GEFS+	2q24
SCN1B	GEFS+	19q13
<b>Kanały potasowe</b>		
KCNQ2	łagodne rodzinne drgawki okresu noworodkowego	20q13
KCNQ3	łagodne rodzinne drgawki okresu noworodkowego	8q24
<b>Kanały chlorkowe</b>		
CLN2	idiopatyczna padaczka uogólniona (heterogenna)	3q26
<b>Kanały wapniowe</b>		
CACNA1A (P/Q)	padaczka z napadami nieświadomości i ataksja mózdkowa	19q
CACNB4	idiopatyczna padaczka uogólniona (heterogenna)	2q22-23
<b>Receptor nikotynowy dla ACh</b>		
CHRNA4	autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego	20q13
CHRN2	autosomalna dominująca padaczka nocna płata czołowego	1q
<b>Receptor GABA<sub>A</sub></b>		
GABRG2	GEFS+	5q34
GABRA1	młodzieńcza padaczka miokloniczna (rodzina francusko-kanadyjska)	
<b>Inne</b>		
LG11	autosomalna dominująca padaczka częściowa z objawami słuchowymi	10q22-24

Tabela 1. Geny zidentyfikowane w padaczkach idiopatycznych [źródło: Bazil C.W. i wsp.: *Padaczka*. W: Rowland L.P. (red.): *Neurologia Merritta*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008: 1035]

między innymi napadami padaczkowymi. Blok P-gp pozwala usuwać leki przeciwpadaczkowe z ogniska padaczkorodnego. Blokery kanału wapniowego hamują P-gp. W efekcie ich zastosowania obserwowano wzrost poziomu leków przeciwpadaczkowych, na przykład karbamazepiny<sup>(21-23)</sup>.

Kliniczne próby z innymi blokerami kanałów wapniowych, takimi jak flunarizyna, nifedypina czy nimodypina, nie przyniosły pożądanego rezultatu. Były najwyraźniej zbyt słabe, by w terapii łączonej wywołać zadowalający efekt. Jednak Łuszczki i wsp. w badaniach doświadczalnych na modelu zwierzęcym padaczki wykazali korzystny wpływ flunarizyny i nimodypiny w terapii dodanej<sup>(24)</sup>. Pozytywne efekty, również na modelu zwierzęcym, odnotowali także przy stosowaniu diltiazemu oraz amlodypiny. Korzystny wpływ amlodypiny potwierdzili również Sathyanarayana Rao i Subbalakshmi<sup>(25)</sup>. W zastosowaniu klinicznym jedynie werapamil w terapii dodanej zyskał pozytywne opinie. Już w 1976 roku był zastosowany przez Mac Phee i wsp.<sup>(wsg 23)</sup> z pożądanym skutkiem. Wśród innych badaczy z uznaniem odnoszących się w ostatnich latach do werapamilu w terapii dodanej należy wymienić Summers i wsp.<sup>(22)</sup> (2004 r.), Iannetti i wsp.<sup>(23)</sup> (2005 r.) oraz Schmitta i wsp.<sup>(26)</sup> (2010 r.). Zarówno odstęp czasowy, jak i opisy kliniczne przypadków pozwalają rekomendować werapamil w terapii dodanej w padaczce lekoopornej, nawet do zwalczania stanu padaczkowego.

Kolejną grupę stanowią blokery kanałów sodowych. Ten mechanizm działania wielu leków przeciwpadaczkowych został dobrze udokumentowany. Właściwości te posiadają również safinamid i winpocetyna zaliczana do powyższej grupy leków<sup>(27)</sup>. Przeciwdrgawkowe działanie dwu ostatnich związków udowodniono w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach. Safinamid oprócz działania przeciwdrgawkowego poprzez blokowanie kanałów sodowych, modulowanie kanałów wapniowych i hamowanie uwalniania glutaminianów ma cechować się również działaniem przeciwparkinsonowskim<sup>(28)</sup>. Pomimo że od ogłoszenia wyników minęło już kilka lat, do tej pory nie opublikowano nowych doniesień o jego skuteczności klinicznej. W tym kierunku była testowana także winpocetyna na modelu zwierzęcym. Jej zadaniem było hamowanie drgawek wywołanych podaniem pentylenetetrazolu oraz słuchowych potencjałów wywołanych<sup>(29)</sup>.

Ostatnio badacze skupili się na potencjalnym korzystnym efekcie statyn w leczeniu padaczki. Należy zaznaczyć, że ich właściwości badane są głównie pod kątem profilaktyki padaczki wieku starczego. Do badań została wybrana atorwastatyna, inhibitor reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A. Badania prowadzone na modelu zwierzęcym padaczki wykazały redukcję częstości drgawek tonicznych i klonicznych wywołanych kwasem kwinolinowym lub kainikowym<sup>(30,31)</sup>. W roku 2009 Pugh i wsp. donieśli o spadku częstości występowania padaczki w grupie weteranów przyjmujących atorwastatynę<sup>(32)</sup>. Kolejne badanie oceniające zastosowanie tego leku zostało przeprowadzone na dużej grupie, liczącej 150 555 osób. Spośród objętych badaniem wybrano 217 chorych, u których padaczka była powodem hospitalizacji, oraz 2170 osób tworzących grupę kontrolną. Porównując występowanie padaczki u badanych

około 70. roku życia, Etminan i wsp.<sup>(33)</sup> stwierdzili, że drgawki występowały znacznie rzadziej u chorych przyjmujących atorwastatynę. Efekt ten nie był uzależniony od redukcji poziomu cholesterolu czy leków sercowo-naczyniowych, w tym β-blokerów. Z wyliczeń autorów wynikało, że każdy gram atorwastatyny stosowany przez rok zmniejszał o 5% ryzyko wystąpienia padaczki w wieku starczym.

Nie ma wiarygodnego wyjaśnienia redukcji napadów padaczkowych. Powyższe obserwacje wymagają potwierdzenia, stąd konieczność dalszych badań w tym kierunku<sup>(33,34)</sup>. Możliwie, że mechanizm oddziaływania statyn i winpocetyny na mózg jest podobny, niemniej wciąż pozostaje on dla badaczy nieznanym.

W ostatnim czasie ukazała się praca znanego epileptologa Simona Shorvona na temat niecodziennych trudności w zwalczaniu stanu padaczkowego<sup>(35)</sup>. Autor, powołując się na prace Robakisa i Hirscha<sup>(36)</sup> oraz Vissera i wsp.<sup>(37)</sup>, zaproponował (po wykorzystaniu wszystkich dostępnych metod) zastosowanie dożylnych wlewów magnezu, aż do osiągnięcia jego poziomu w granicach 0,8 do 3,5 mM<sup>(35)</sup>. Jednocześnie potwierdził zasadność stosowania werapamilu i immunoglobulin.

Leczenie farmakologiczne nie zawsze zakończone jest sukcesem terapeutycznym. Dlatego w przypadkach padaczki lekoopornej może warto sięgnąć po niekonwencjonalne sposoby leczenia tej choroby, aby uzyskać poprawę i satysfakcjonujący wynik terapii.

#### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Shorvon S.D.: Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 year, 1909-1958. *Epilepsia* 2009; 50 supl. 3: 69-92.
2. Péchadre J.C., Sauvezie B., Osier C., Gibert J.: Traitement des encéphalopathies épileptiques de l'enfant par les gammaglobulines: résultats préliminaires. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* 1977; 7: 443-447.
3. Péchadre J.C., de Villepin A. Sauvezie B. i wsp.: Gamma-globulines et épilepsia. *Rev. Med.* 1978; 34: 1889-1901.
4. van Engelen B.G., Renier W.O., Weemaes C.M. i wsp.: Immunoglobulin treatment in epilepsy, a review of the literature. *Epilepsy Res.* 1994; 19: 181-190.
5. van Rijckevorsel K.: Immunological mechanisms in the aetiology of epilepsy: implications for treatment. *BioDrugs* 1999; 12: 115-127.
6. Villani F., Avanzini G.: The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol. Sci.* 2002; 23 supl. 1: S33-S37.
7. Lemieux R., Bazin R., Néron S.: Therapeutic intravenous immunoglobulins. *Mol. Immunol.* 2005; 42: 839-848.
8. Majkowski J.: Padaczka. PZWL, Warszawa 1986: 308-313.
9. Kossoff E.H., MacGrogan J.R.: Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 280-289.
10. Józwiak S., Kossoff E.H., Kotulska-Józwiak K.: Dietary treatment of epilepsy: rebirth of an ancient treatment. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2011; 45: 370-378.
11. Kossoff E.H., Turner Z., Bluml R.M. i wsp.: A randomized crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav.* 2007; 10: 432-436.
12. Kossoff E.H., Rowley H., Sinha S.R., Vining E.P.: A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 2008; 49: 316-319.

13. Carrette E., Vonck K., de Herdt V. i wsp.: A pilot trial with modified Atkins' diet in adults patients with refractory epilepsy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110: 797-803.
14. Smith M., Politzer N., Macgarvie D. i wsp.: Efficacy and tolerability of the modified Atkins diet in adults with pharmaco-resistant epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2011; 52: 775-780.
15. Auvin S.: Fatty acid oxidation and epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012; 100: 224-228.
16. Schlanger S., Shinitzky M., Yam D.: Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia* 2002; 43: 103-104.
17. Yuen A.W., Sander G.W., Fluegel D. i wsp.: Omega-3-fatty supplementation in patients with chronic epilepsy: a randomized trial. *Epilepsy Behav.* 2005; 7: 253-258.
18. Bazil C.W. i wsp.: Padaczka. W. Rowland L.P. (red.): *Neurologia Merritta*. Elsevier Urban i Partner, Wrocław 2008: 1011-1036.
19. Langstaff A. *Neurobiologia*. PWN, Warszawa 2006: 517-518.
20. Zamponi G.W., Lory P., Perez-Reyes E.: Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy. *Pflügers Arch.* 2010; 460: 395-403.
21. Iannetti P., Parisi P., Spalice A. i wsp.: Addition of verapamil in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsy Res.* 2009; 85: 89-95.
22. Summers M.A., Moore J.L., McAuley J.W.: Use of verapamil as a potential P-glycoprotein inhibitor in a patient with refractory epilepsy. *Ann. Pharmacother.* 2004; 38: 1631-1634.
23. Iannetti P., Parisi P., Spalice A.: Calcium-channel blocker verapamil administration in prolonged and refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2005; 46: 967-969.
24. Łuszczki J.J., Trojnar M.K., Trojnar M.P. i wsp.: Effects of three calcium channel antagonists (amlodipine, diltiazem and verapamil) on the protective action of lamotrigine in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *Pharmacol. Rep.* 2007; 59: 672-682.
25. Sathyanarayana Rao K.N., Subbalakshmi N.K.: An experimental study of the anticonvulsant effect of amlodipine in mice. *Singapore Med. J.* 2010; 51: 424-428.
26. Schmitt F.C., Dehnicke C., Merschhemke M., Meencke H.J.: Verapamil attenuates the malignant treatment course in recurrent status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2010; 17: 565-568.
27. Zuliani V., Fantini M., Rivara M.: Sodium channel blockers as therapeutic target for treating epilepsy: recent updates. *Curr. Top. Med. Chem.* 2012; 12: 962-970.
28. Chazot P.L.: Safinamide for the treatment of Parkinson's disease, epilepsy and restless legs syndrome. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2007; 8: 570-579.
29. Nekrassov V., Sitges M.: Vinpocetine inhibits the epileptic cortical activity and auditory alterations induced by pentyl-enetetrazole in the guinea pig *in vivo*. *Epilepsy Res.* 2004; 60: 63-71.
30. Lee J.K., Won J.S., Singh A.K. i wsp.: Statin inhibits kainic acid-induced seizure and associated inflammation and hippocampal cell death. *Neurosci. Lett.* 2008; 440: 260-264.
31. Piermartiri T.C., Vandresen-Filho S., de Arajo Herculano B. i wsp.: Atorvastatin prevents hippocampal cell death due to quinolinic acid-induced seizures in mice by increasing Akt phosphorylation and glutamate uptake. *Neurotox. Res.* 2009; 16: 106-115.
32. Pugh M.J., Knoefel J.E., Mortensen E.M. i wsp.: New-onset epilepsy risk factors in older veterans. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57: 237-242.
33. Etminan M., Sami A., Brophy J.M.: Statin use and risk of epilepsy: a nested case-control study. *Neurology* 2010; 75: 1496-1500.
34. Das R.R., Herman S.T.: Statins in epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 1490-1491.
35. Shorvon S.: Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia* 2011; 52 suppl. 8: 53-56.
36. Robakis T.K., Hirsch L.J.: Literature review, case report, and expert discussion of prolonged refractory status epilepticus. *Neurocrit. Care* 2006; 4: 35-46.
37. Visser N.A., Braun K.P., Leijten F.S. i wsp.: Magnesium treatment for patients with refractory status epilepticus due to POLG1-mutations. *J. Neurol.* 2011; 258: 218-222.