

Wybrane farmakokinetyczne interakcje leków w trakcie leczenia padaczki. Część I

Selected pharmacokinetic drug interactions during treatment of epilepsy. Part I

Klinika Neurologii i Epileptologii, Katedra Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii, Katedra Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,

ul. Zeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: centurio@mp.pl, magda-kacperska@o2.pl

Praca finansowana z grantów UM w Łodzi nr 502-03/5-062-01/502-54-111 oraz 502-03/5-062-01/502-54-102

Streszczenie

Padaczka jest jedną z najdłużej znanych chorób. Słowo *epilepsia* liczy 2500 lat i pochodzi od greckiego *epilamvanein*, co znaczy 'atakować', 'chwycić', 'posiąść'. Napady padaczkowe traktowane były jako wyraz owładnięcia przez demony, złe duchy, w związku z czym padaczkę przez długi czas uważano za „świętą chorobę”. Nie jest to choroba w klasycznym znaczeniu, a raczej skomplikowany proces patofizjologiczny, którego bardzo liczne i złożone objawy są wynikiem różnych zaburzeń funkcji mózgu. Padaczka należy do najtrudniejszych problemów neuroepidemiologicznych. Napady padaczkowe są wyrazem patologicznej czynności różnych obszarów mózgu w przebiegu wielu procesów chorobowych. Źródłem patologicznych wyładowań w klinicznej formie napadu padaczkowego mogą być blizny pourazowe, zmiany uciskowe, zapalne, zwyrodnieniowe, ogniska naczyniopochodne czy zaburzenia rozwojowe. Ogniskiem padaczkowym jest strefa zmienionej tkanki, leżącej między uszkodzeniem a okolicą zdrową. To grupa neuronów generująca okresowo napadową czynność bioelektryczną w formie napadowych wyładowań depolaryzacyjnych generujących kliniczny napad padaczkowy. Większość padaczek to zaburzenia pierwotne mózgowo, choć istnieje również wiele procesów pozamózgowych zaburzających homeostazę ustrojową. W leczeniu padaczki nie występuje jeden standardowy sposób postępowania. Celem terapii jest całkowita kontrola napadów i uzyskanie jak najmniejszych objawów niepożądanych podczas leczenia lekami przeciwpadaczkowymi. Wiedza i doświadczenie lekarzy praktyków są najistotniejszym czynnikiem wpływającym na opiekę nad chorym z padaczką. Lek powinien być dostosowany do typu napadu lub zespołu padaczkowego, częstości i ciężkości napadów. Pojawienie się leków nowej generacji dało im pewną przewagę w stosunku do starszych leków. Cechują je: większa swoistość działania, lepsze właściwości farmakokinetyczne, lepsza ocena klinicznych prób i słabsze objawy niepożądane. Z badań klinicznych i z bezpośrednich obserwacji wynika, iż są to leki bardzo przydatne w niektórych typach padaczek. Nie ulega wątpliwości, że potrzebne są dalsze badania i obserwacje.

Słowa kluczowe: padaczka, farmakokinetyczne interakcje leków, leczenie padaczki, leki przeciwpadaczkowe, padaczka lekooporna, absorpcja, dystrybucja leku, cytochrom P450

Summary

Epilepsy is one of the oldest known diseases. The word *epilepsia* has 2 500 years and comes from the Greek *epilamvanein*, which means 'attack', 'grab', 'possess'. Seizures were treated as an expression possessed by demons, evil spirits and therefore for a long time it was considered as "sacred disease". Epilepsy is not a disease in the classic sense, but rather a complex pathophysiological process, the numerous and complex symptoms are the result of various disorders of brain function. Epilepsy is one of the most difficult problems neuroepidemiology. Seizures are an expression of pathological brain activity in different areas of the course of many disease processes. Source discharges in the clinical pathological form of epileptic seizure can be traumatic scars, compression changes, inflammatory, degenerative, vascular fire or developmental disorders. Focal epileptic tissue is modified zone lying between the damage and the area healthy. This is a group of neurons that generates periodic paroxysmal bioelectrical activity in the form of paroxysmal discharge depolarization generating clinical seizures. Most epilepsies are primary brain disorder, but there are also many processes outbrain disturbing systemic homeostasis. In the treatment

of epilepsy, there is no one standard way to proceed. The aim of epilepsy treatment is complete seizure control and getting the least side effects during treatment with antiepileptic drugs. Knowledge and experience are the most important practitioners of the factors contributing to the care of patients with epilepsy. The drug should be tailored to the type of seizure or epilepsy syndrome, the frequency and severity of seizures. The emergence of a new generation of drugs gave them some advantage over older-generation drugs. They are characterized by greater specificity of action, improved pharmacokinetic properties, better evaluation of clinical trials and less side effects. These drugs are in clinical trials, and direct observation of lessons can be drawn that they are very useful in some types of epilepsy. There is no doubt that further research and observation.

Key words: epilepsy, pharmacokinetic drug interactions, treatment of epilepsy, antiepileptic drugs, drug-resistant epilepsy, absorption, drug distribution, cytochrome P450

WSTĘP

Padaczka jest drugą co do częstości chorobą przewlekłą w codziennej praktyce neurologa⁽¹⁾. Ocenia się, iż w Wielkiej Brytanii na padaczkę choruje 300 tysięcy osób, w USA cierpią na nią 2 miliony chorych, w Indiach 5,5 miliona⁽²⁾. W całej Azji mieszka ponad 25 milionów osób chorujących na padaczkę, czyli połowa światowej populacji chorych⁽³⁾. Od 3 do 5% populacji ogólnoswiatowej ma jeden napad padaczkowy w ciągu życia, a u 0,5–1% populacji pojawia się stała tendencja do występowania nieprovokowanych napadów padaczkowych, czyli padaczki⁽²⁾. Dziewięćdziesiąt procent osób cierpiących z powodu padaczki zamieszkuje kraje rozwijające się i nie otrzymuje odpowiedniego leczenia, co znacząco pogarsza jakość ich życia⁽³⁾. Uważa się, że średni roczny współczynnik zapadalności na padaczkę waha się w Europie, USA i Chinach w granicach 50–60/100 000⁽⁴⁾. Zapadalność w poszczególnych grupach wiekowych różni się i jest najwyższa u dzieci i osób po 60. roku życia^(5,6). Zaobserwowano również różny rozkład procentowy przyczyn świeżo zdiagnozowanej padaczki w zależności od przedziału wiekowego^(5,6). U około 75% pacjentów z napadami uogólnionymi i 70% pacjentów z napadami częściowymi napady padaczkowe nie występują w trakcie odpowiednio dobranej monoterapii lekiem przeciwpadaczkowym⁽⁷⁾. Wprowadzenie tak zwanych nowych leków przeciwpadaczkowych (*new generation of antiepileptic drugs*) miało poprawić skuteczność leczenia, jednak okazało się, że nowe leki posiadają skuteczność porównywalną z tak zwaną starą generacją leków przeciwpadaczkowych (*old generation of antiepileptic drugs*). Korzyść, jaką odnosi się ze stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych, wynika ze znacząco mniejszej liczby efektów ubocznych przy tej samej skuteczności^(8–10). Część nowych leków cechuje odmienny mechanizm działania w porównaniu z lekami starszej generacji, co umożliwia dobranie leków w terapii tak, aby nie działały w tym samym farmakodynamicznym mechanizmie. Taki rodzaj podejścia nazwano „racjonalną politerapią” (*rational polytherapy*). Jest coraz więcej zachęcających danych związanych z racjonalną politerapią, uwzględniającą nie tylko profil farmakodynamiczny leku,

ale również interakcje farmakokinetyczne stosowanych leków, co przynosi poprawę kontroli napadów padaczkowych oraz zmniejszenie częstości działań niepożądanych jednocześnie stosowanych leków⁽¹¹⁾.

Obecnie w różnych stadiach prób klinicznych jest ponad 20 preparatów, z czym można wiązać pewne nadzieje na poprawę skuteczności leków, jednak na obecnym etapie badań nie można wskazać konkretnego leku przeciwpadaczkowego o satysfakcjonującej skuteczności⁽¹²⁾. Pacjenci, którzy nie odpowiadają na pierwszy lek przeciwpadaczkowy, zdecydowanie gorzej reagują na kolejny, użyty zarówno w monoterapii, jak i terapii dodanej, a tym samym częściej korzystają z opieki w bardziej specjalistycznych ośrodkach⁽¹³⁾.

Niesatysfakcjonująca odpowiedź na leki przeciwpadaczkowe może wynikać z wielu przyczyn, z których część jest potencjalnie modyfikowalna. Wyróżnia się tak zwaną pozorną oporność na leki (*apparent resistance, pseudoresistance*), do której zalicza się: błędną diagnozę, nieprzestrzeganie zaleceń odnośnie do zażywania leku (*non-compliance*), niewłaściwie dobrane leczenie, stosowanie preparatów/suplementów diety zmieniających parametry farmakokinetyczne leków przeciwpadaczkowych^(14,15). Prawdziwa/rzeczywista oporność na leki (*true drug resistance*) definiowana jest jako powtarzające się napady padaczkowe pomimo stosowania przynajmniej trzech leków przeciwpadaczkowych w maksymalnej tolerowanej dawce⁽¹⁴⁾. Dotychczas nie ma jednej, ogólnie przyjętej definicji padaczki lekoopornej. Jedną z obecnych w piśmiennictwie polskim definicji pozwala na rozpoznanie padaczki lekoopornej, gdy zastosowanie trzech klasycznych i dwóch nowych, właściwych dla danego typu napadów leków przeciwpadaczkowych w wysokich, tolerowanych dawkach przez dwa lata nie prowadzi do uzyskania kontroli nad napadami (redukcja napadów mniejsza niż 50% stanu wyjściowego)⁽¹⁶⁾. W Polsce obowiązuje rozporządzenie Ministra Zdrowia, które wyróżnia „padaczkę oporną na leczenie”, ale nie formułuje jej definicji (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2003 r. w sprawie wykazu niektórych chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością).

Definicja Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (*International League Against Epilepsy*, ILAE) definiuje padaczkę lekooporną jako: niepowodzenie prób odpowiedniego zastosowanych dwóch dobrze tolerowanych, prawidłowo dobranych i podawanych w odpowiednim schemacie dawkowania leków (w monoterapii lub w połączeniu) stosowanych w celu uzyskania długotrwałego braku napadów^(17,18).

Oporność prawdziwą/rzeczywistą w zależności od przyczyny jej występowania dzieli się na: oporność pierwotną, czyli element składowy (nieodzowny) procesu chorobowego, oraz oporność wtórną, czyli konsekwencję procesu chorobowego. Inny podział zakłada istnienie specyficznej oporności na konkretny lek lub tzw. „szerokiej oporności”, czyli oporności na wiele leków⁽¹⁴⁾. Zmiana leczenia, dostosowanie go do wieku pacjenta, jego chorób współistniejących z padaczką i tym samym innych używanych leków zmusza lekarza do podejmowania decyzji terapeutycznych, co do których w literaturze brakuje potwierdzonych danych na temat bezpieczeństwa i ewentualnych korzyści terapeutycznych. Większość istotnych klinicznie interakcji leków przeciwpadaczkowych dotyczy procesów związanych z farmakokinetyką i farmakodynamiką stosowanych preparatów^(19,20).

Istnieją dwa podstawowe mechanizmy interakcji: **farmakokinetyczny i farmakodynamiczny**. Farmakokinetyczne współdziałania dotyczą zmian parametrów farmakokinetycznych równocześnie stosowanych leków w czasie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania, natomiast interakcje farmakodynamiczne dotyczą wzajemnej modyfikacji działania farmakologicznego równocześnie stosowanych leków i tym samym wywierania potencjalnego działania: synergistycznego, addytywnego czy antagonistycznego. Wpływ jednocześnie stosowanych preparatów może mieć również swoje odzwierciedlenie w nasileniu skutków ubocznych i w konsekwencji być korzystny, kiedy zmniejsza się toksyczność stosowanych leków, lub niekorzystny, gdy zwiększa się toksyczność stosowanych leków^(19,20).

Przewlekłe stosowanie leków wiąże się z ryzykiem wystąpienia „efektów ubocznych i niepożądanych działań leku”. Za efekt uboczny (*adverse event*) uważa się każdą niepożądaną reakcję występującą u pacjenta biorącego udział w badaniu klinicznym, niezależnie od tego, czy jest uznana za związaną ze stosowaniem danego produktu medycznego, czy nie. Niepożądane działanie leku (*adverse drug reaction*) to każde szkodliwe i niezamierzone działanie substancji leczniczej, które występuje podczas stosowania dawek zalecanych u ludzi w celach: profilaktycznych, diagnostycznych, leczenia chorób lub modyfikacji czynności fizjologicznych⁽²¹⁾.

Nawet posiadając stosunkowo niewiele informacji dotyczących ww. procesów, można przewidzieć niekorzystne dla pacjenta interakcje i chronić go przed interakcjami zarówno pomiędzy różnymi lekami przeciwpadaczkowymi, jak i między nimi a innymi lekami/substancjami

stosowanymi jednocześnie w rozmaitych sytuacjach klinicznych. Dobrym przykładem sytuacji klinicznej spotykanej nierzadko w trakcie wieloletniego leczenia przeciwpadaczkowego może być ostra infekcja bakteryjna wymagająca zastosowania leków przeciwgorączkowych oraz antybiotyków. Aby ułatwić podjęcie decyzji co do najlepszego leczenia, autorzy skupili się na farmakokinetycznych współdziałaniach leków, które są możliwe do przewidzenia.

ABSORPCJA

Istnieje kilka mechanizmów wpływających na biodostępność leku na poziomie tak złożonego procesu, jak absorpcja. Mechanizmy leżące u podstaw tych współdziałań to:

- 1) adsorpcja leku na powierzchni pokarmu oraz tworzenie nierozpuszczalnych złożeń;
- 2) zmiana pH soku żołądkowego;
- 3) zmiana perystaltyki jelita;
- 4) zmiana flory żołądkowo-jelitowej⁽¹⁶⁾;
- 5) zmiana aktywności specyficznych nośników białkowych usuwających lek/ksenobiotyki do światła jelita^(22,23);
- 6) ostatnio dyskutowane biologiczne własności pokarmu⁽²⁴⁾.

Interakcje leków przeciwpadaczkowych i innych leków na poziomie adsorpcji, po przeanalizowaniu dostępnej literatury, wydają się bardzo rzadkie lub niedoceniane, niemniej w niektórych sytuacjach mają istotne znaczenie i mogą być przyczyną niepowodzenia postępowania leczniczego.

Udowodniono u ochotników, że w przypadku jednoczesnego podawania żywicy jonowymiennej – cholestyraminy i kwasu walproinowego w porównaniu z grupą, która otrzymywała te same leki w trzygodzinnym odstępie czasowym, występuje statystycznie istotny spadek wchłaniania leku, czego wykładnikiem jest zmniejszenie pola pod krzywą – AUC dla kwasu walproinowego⁽²⁵⁾. Jednoczesne stosowanie fenytoiny i cholestyraminy lub kolestipolu nie wpływa na parametry adsorpcji fenytoiny⁽²⁶⁾ oraz fenobarbitalu, przynajmniej w modelu zwierzęcym, gdzie grupa kontrolna otrzymywała ekwiwalent celulozy⁽²⁷⁾. W celu uniknięcia tego rodzaju interakcji powinno się stosować leki w dwu-, trzygodzinnym odstępie.

Wzrost pH w żołądku powoduje, że w większym stopniu wchłaniane są substancje o charakterze zasadowym niż kwasowym. Z taką sytuacją możemy mieć do czynienia, gdy jednocześnie stosujemy leki obniżające kwasowość soku żołądkowego (leki zobojętniające sok żołądkowy, antagoniści receptora H_2 , inhibitory pompy protonowej) oraz gdy leczymy starszych pacjentów⁽²⁸⁾. W jednym z badań stwierdzono, że jednoczesne przyjmowanie wodorotlenku glinu i magnezu powoduje zmniejszenie biodostępności gabapentyny o 10–20%⁽²⁹⁾.

Biodostępność fenytoiny, jako słabego kwasu – [$pK_a=8,31$; $pK_a=-\log_{10}(K_a)$], gdzie K_a to stała dysocjacji kwasu – i słabo rozpuszczalnej substancji (100 $\mu\text{g/ml}$), jest

szczególnie wrażliwa na interakcje na poziomie wchłaniania⁽³⁰⁾. Klinicznie istotne, niekorzystne współdziałania fenytoiny i pokarmu zaobserwowano u pacjentów wymagających żywienia przez sondę żołądkową⁽³¹⁾. Rozwiązaniem tego problemu jest podanie już rozpuszczonej w wodzie fenytoiny i podgrzanie jej do temperatury ciała (37°C)⁽³²⁾ lub zastosowanie lepiej rozpuszczalnej fosfofenytoiny⁽³³⁾.

Interesujące wnioski wypływają z jednoczesnego podawania pentoksyliny i karbamazepiny, które dowodzą istnienia swego rodzaju dobowych zmian w adsorpcji leków. Podanie tych leków jednocześnie w godzinach porannych nie zmienia w istotny sposób parametrów farmakokinetycznych, natomiast w godzinach wieczornych powoduje wydłużenie czasu osiągnięcia stężenia maksymalnego i obniżenie współczynnika adsorpcji karbamazepiny⁽³⁴⁾.

Ciekawostką ostatnich miesięcy są obserwacje dotyczące biologicznych właściwości pokarmów, dzięki którym może dochodzić do kontroli naszych genów. Zawdzięczamy to istnieniu w naszym organizmie naturalnego mechanizmu „wyciszania” genów dzięki tzw. jednonicowemu mikroRNA (miRNA), które współdziałając z enzymami (Dicer), specyficznie degradują mRNA (rys. 1). Nowo odkryte cząsteczki mikroRNA (miRNA) funkcjonują jako składniki kompleksu rybonukleoproteinowego nazywanego miRISC (*microRNA induced silencing complex*) i zaangażowane są w wiele ważnych procesów biologicznych. Wśród nich na szczególną uwagę zasługują takie procesy, jak: regulacja proliferacji, różnicowanie komórek, apoptoza, embriogeneza i organogeneza. MiRNA odgrywają szczególną rolę w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i występują we wszystkich komórkach i organizmach – od bakterii po ssaki naczelnne. Rola tych cząsteczek nie jest dokładnie poznana, dlatego są prowadzone intensywne badania w tym zakresie. Wiadomo, iż są zaangażowane w wiele skomplikowanych procesów i pełnią szereg zaawansowanych funkcji.

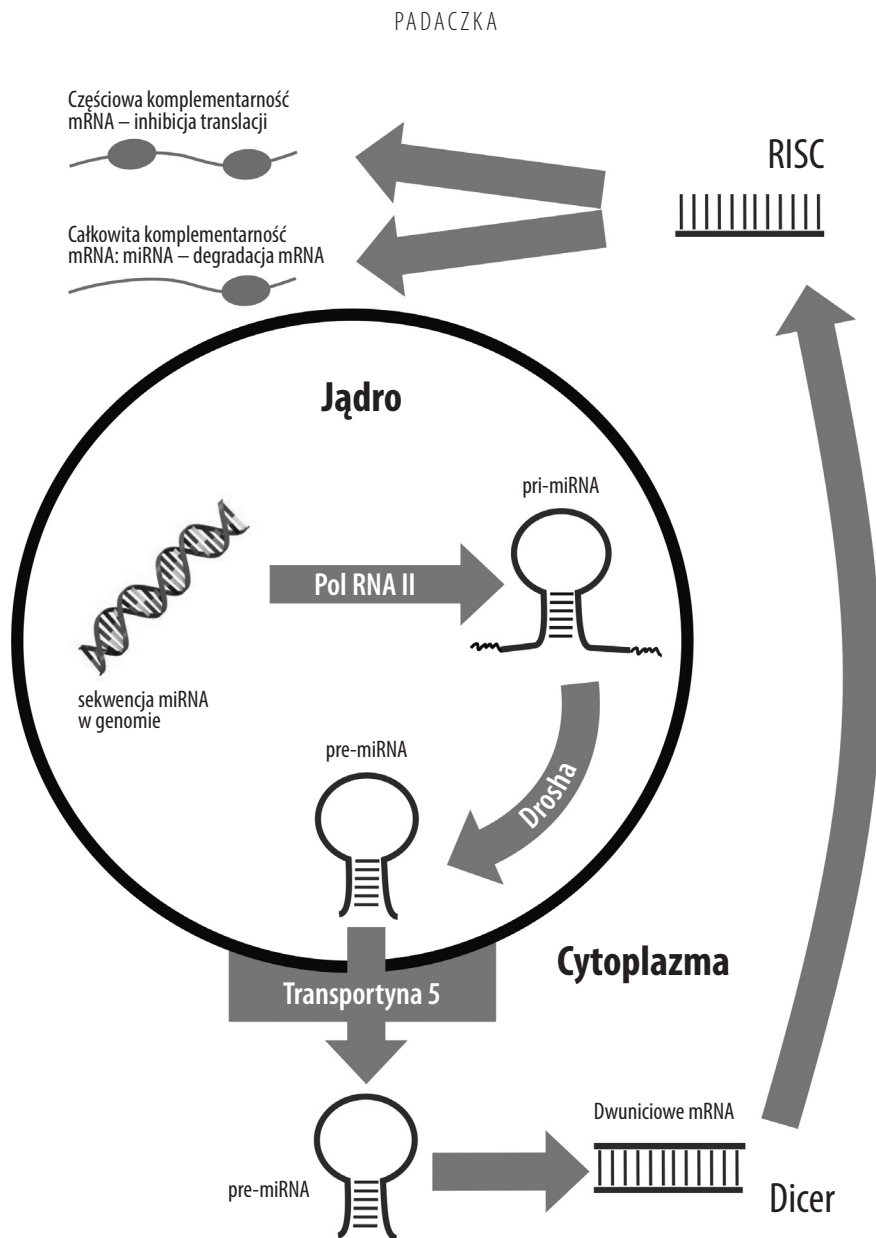
Egzogenne miRNA mogą pochodzić z pokarmu (około 5% całego miRNA w surowicy) lub osocza i regulować u człowieka ekspresję konkretnych genów^(24,35). Łatwo sobie wyobrazić, jakie znaczenie dla farmakokinetyki, a nawet farmakodynamiki leków w organizmie – nie tylko w aspekcie padaczki lekoopornej, ale i innych chorób – mogą mieć pokarm, przyprawy, zioła oraz inne produkty pochodzenia roślinnego i zwierzęcego, które mogą zawierać tysiące różnych rodzajów miRNA.

ZIOŁOLECZNICTWO

Z roku na rok na świecie coraz bardziej popularne staje się stosowanie ziół pomimo braku informacji na temat ich właściwości farmakologicznych i mechanizmu działania oraz braku odpowiednich testów toksykologicznych, co wydaje się konsekwencją zaliczania ziół do suplementów diety przez tak prestiżowe agencje, jak np.

amerykańska FDA (www.fda.gov). Należy przypuszczać, że wśród pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe znajdują się również osoby przyjmujące preparaty pochodzenia roślinnego. Ocenia się, że 80% populacji w krajach rozwijających się używa leków na bazie ziół, głównie z powodu: przeziębienia, gorączki, stresu, chorób serca, cukrzycy i chorób układu nerwowego⁽³⁶⁾. Do dziś znanych jest 11 000 gatunków roślin leczniczych⁽³⁷⁾. Najlepiej znanym i przebadanym ziołem jest dziurawiec zwyczajny, czyli dziurawiec pospolity (*Hypericum perforatum L.*), znany w krajach anglojęzycznych jako *St. John's wort* (inne nazwy to: *Tipton's weed* lub *Klamath weed*). Jest on stosowany głównie z powodu przeziębień oraz zaburzeń nastroju – depresji. Wiadomo, że jednoczesne stosowanie zioła dziurawca przyspiesza metabolizm takich leków, jak: indynawir, paroksetyna, sertralina, nefazodon, terazodon, cyklosporyna, oraz leków stosowanych w doustnej antykoncepcji. Efekt ten przypisuje się wzrostowi aktywności cytochromu P450 3A4 w wątrobie i jelicie^(38,39). Istnieją leki, które są w nieznacznym stopniu metabolizowane w wątrobie, takie jak digoksyna. Przy jednoczesnym stosowaniu dziurawca tzw. pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (*area under the concentration curve*, AUC) ulega zmniejszeniu o 25%, za co odpowiada zwiększenie ekspresji glikoproteiny-P (znanej również jako: *ATP-binding cassette protein sub-family B, member 1*, ABCB1; *multidrug resistance protein 1*, MDR1; *glycoprotein 170 kDa*, GP170) w jelicie. Zostało to potwierdzone w badaniach na modelach wykorzystujących komórki nowotworowe wywodzących się ze ściany jelita (LS180 – gruczołakorak), które były traktowane ekstraktem z dziurawca⁽³⁹⁾. Leki przeciwpadaczkowe, z wyjątkiem lewetyracetamu⁽⁴⁰⁾, karbamazepiny (ale nie jej aktywnego metabolitu – 10,11-etopoksydu karbamazepiny)⁽⁴¹⁾, etosuksymidu⁽⁴²⁾ i kwasu walproinowego⁽⁴³⁾, choć w przypadku tego ostatniego dane są niejednoznaczne⁽⁴⁴⁾, są potencjalnymi substratami dla glikoproteiny-P i tym samym jednoczesne stosowanie zioła dziurawca lub innych leków będących aktywatorem glikoproteiny-P powinno być brane pod uwagę jako przyczyna nieskutecznej terapii (patrz tabela 1 z substratami i aktywatorami glikoproteiny-P). Z drugiej strony potencjalne inhibitory glikoproteiny-P należy brać pod uwagę jako sprzymierzeńców w walce z lekooporną padaczką, np. werapamil, który w modelowym układzie zwiększa stężenie leków przeciwpadaczkowych w tkance nerwowej⁽⁴⁵⁾. Opisano kilka przypadków istotnego klinicznego wpływu werapamilu na kontrolę napadów padaczkowych w trakcie leczenia padaczki lekoopornej⁽⁴⁶⁾ i opornego na leczenie stanu padaczkowego z tachykardią⁽⁴⁷⁾.

Innym transporterem z rodziny ABC (*ATP-binding cassette*), który razem z glikoproteina-P ulega ekspresji w enterocytach jelita, jest MRP2 (inne nazwy to: *canalicular multispecific organic anion transporter*, cMOAT; ABCC2; *multidrug resistance-associated protein-2*, MRP2)^(48,49). Aktywność obu enzymów może być zahamowana przez



Rys. 1. Biogeneza miRNA u człowieka. Zdecydowana większość miRNA powstaje w wyniku dojrzwania pierwotnych transkryptów pri-miRNA syntetyzowanych przez polimerazę RNA II. Następnie w jądrze komórkowym za pomocą enzymu Drosha wycinane są prekursorzy miRNA (pre-mikroRNA). Białko RAN-GTP i transportyna 5 transportują je do cytoplazmy, a w niej endonukleaza Dicer generuje dojrzałe i funkcjonalne cząsteczki miRNA, które z białkami tworzą kompleks miRNP⁽⁹³⁾

44 tak popularne produkty spożywcze, jak sok z grejpfruta oraz pomarańczy⁽³⁴⁾, i wywierać efekt przeciwny do wcześniej opisanego, czyli zwiększać biodostępność leków, co może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych leku przeciwpadaczkowego. Należy jednak pamiętać, że jednocześnie składniki soku grejfrutowego są inhibitorami cytochromu P450 (CYP3A4)^(19,20,49) i mogą zaburzać farmakokinetykę leków przeciwpadaczkowych metabolizowanych przez ten enzym. W przypadku karbamazepiny sok z grejfruta w ilości 300 ml przyjmowany razem z lekiem powoduje wzrost biodostępności o 40%⁽⁵⁰⁾. Takich zależności nie znaleziono w przypadku fenytoiny⁽⁵¹⁾.

Interesujący wydaje się fakt, że MRP2 jest pompą biorącą udział w usuwaniu metali ciężkich przy udziale glutatioinu⁽⁴⁸⁾, a przewlekła ekspozycja na metale, takie jak np. arsenik i antymon, powoduje znaczący wzrost aktywności MRP2 oraz glikoproteiny-P w komórkach hepatocytów szczurów (model zwierzęcy)⁽⁵²⁾. Podobny mechanizm aktywujący wspomniane wcześniej białka może funkcjonować w jelicie cienkim i w związku z tym stanowi przesłankę do rozważenia wpływu stosowanych jednocześnie preparatów zawierających w swoim składzie inne metale, np. chrom (obecny w wielu preparatach reklamowanych jako odchudzające), miedź, glin, żelazo, magnez – niewykluczone, iż jest to przyczyna niepowodzenia w leczeniu padaczki.

Czas opróżniania żołądka może być istotnym czynnikiem wpływającym na biodostępność leków. Leki pobudzające perystaltykę (np. metoklopramid) mogą ją zwiększać, natomiast leki wykazujące działanie antycholinergiczne (np. trójpierścieniowe antydepresanty) – zmniejszać⁽⁵¹⁾. Pewnych przesłanek na ten temat dostarczyły badania na królikach, którym podawano jednocześnie lamotryginę i metoklopramid, w wyniku czego doszło do zwiększenia absorpcji leku przeciwpadaczkowego w przeciwieństwie do grupy zwierząt otrzymującej tylko lamotryginę⁽⁵³⁾. Z kolei u szczurów jednoczesne podawanie imipraminy i lamotryginy powodowało zmniejszenie absorpcji leku przeciwpadaczkowego⁽⁵⁴⁾.

DYSTRYBUCJA LEKU

Dystrybucja leku zależy od całkowitej ilości wody w organizmie (*total body water*), ilości zewnątrzkomórkowego płynu, procentowego udziału tkanki tłuszczowej w masie ciała i tzw. pojemności białek wiążących, głównie albumin i alfa-1-glikoprotein⁽⁵⁵⁾. Interakcja w czasie dystrybucji leku może wystąpić w momencie, kiedy dwa leki mają powinowactwo do tego samego miejsca wiążącego^(19,20,31) – ma to znaczenie klinicznie, jeżeli więcej niż 90–95% leku związane jest z białkiem surowicy^(19,20,31,55).

Farmakologicznie czynną postacią leku jest frakcja niezwiązana z białkami i to ona pozostaje w równowadze ze swoim receptorem⁽⁵⁶⁾. W chwili, kiedy podajemy lek lub substancję, wypierając lek z połączeń z białkami, dochodzi do ustalenia się nowego stanu równowagi, w którym wzrasta stężenie wolnej frakcji leku, natomiast zmniejsza się całkowite stężenie leku w surowicy (ulega dystrybucji do tkanek i metabolizmowi). Do zilustrowania hipotetycznych zmian stężenia wolnej frakcji leku i interakcji lek – lek posłużono się przykładem 1 i 2. Wzrost stężenia wolnej frakcji wiąże się ze wzmocnieniem efektu terapeutycznego, jednak po przekroczeniu „górnego progu” okna terapeutycznego dochodzi do ujawnienia się toksycznego działania leku^(55,57).

Albuminy (66 kDa, stężenie w surowicy 0,53–0,75 mM, 3,5–5 g/dl) są białkami posiadającymi liczne miejsca wiązania egzo- i endogennych substancji. Dwa najważniejsze miejsca wiązania leków znajdują się w domenach IIA i IIIA zwanych odpowiednio miejscem Sudlow I i II⁽⁵⁸⁾. Modelowym związkiem, który łączy się w miejscu Sudlow I, jest warfaryna⁽⁵⁹⁾, a w miejscu Sudlow II ibuprofen, benzenodiazepiny⁽⁶⁰⁾, natomiast kwas walproinowy może łączyć się w obu miejscach i współzawodniczyć o nie⁽⁶¹⁾.

Klinicznie istotne interakcje na tym poziomie dotyczą wypierania z połączeń z białkami fenytoiny przez kwas walproinowy^(62,63) lub wypierania kwasu walproinowego przez salicylany⁽⁵⁷⁾. W badaniu oceniającym farmakokinetykę fenytoiny u pacjentów z nowotworami stwierdzono, że dodatkowe przyjmowanie kwasu walproinowego powoduje wzrost stężenia wolnej frakcji fenytoiny

o 52,5%, a jednoczesne przyjmowanie karbamazepiny i fenytoiny – wzrost wolnej frakcji fenytoiny o 38,5%⁽⁶⁴⁾. Hipoalbuminemia (występująca w chorobach wątroby, nerek, rozległych oparzeniach, ciąży) prowadzi do przesunięcia układu równowagi i wzrostu stężenia wolnej frakcji leku⁽⁶⁵⁾, co może skutkować toksycznym działaniem leku. W badaniu oceniającym farmakokinetykę jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi stwierdzono, że spadek albuminemii o 10 g/l powoduje zwiększenie stężenia wolnej frakcji fenytoiny o 15,1%⁽⁶⁴⁾.

Okazuje się również, że białka nie są jedynymi przenośnikami leków przeciwpadaczkowych, wykazano, że nieprawidłowości związane ze stężeniem lipoprotein mogą zaburzać farmakokinetykę stosowanych leków. Hipercholesterolemia i hiperlipidemia mieszana zwiększają AUC i T1/2 oraz ryzyko wystąpienia objawów przedawkowania fenytoiny poprzez zwiększenie stężenia wolnej frakcji leku⁽⁶⁶⁾.

Coraz więcej badań wskazuje na występowanie większych stężeń leku/leków w OUN, niż wynikałoby to ze stężeń wolnej frakcji leku w surowicy. Jedną z hipotez tłumaczących to zjawisko jest występowanie miejscowej interakcji śródbłonka naczyniowego i białek przenoszących leki. Zjawisko takie miałyby prowadzić do zmian konformacyjnych białek i uwalniania związanych z nimi leków, a tym samym zwiększenia wolnej frakcji, od której zależy stężenie leku w OUN⁽⁶¹⁾.

Lek przeciwpadaczkowy, aby wyrzucić swój efekt farmakologiczny, musi dotrzeć do OUN i osiągnąć odpowiednie stężenie w tkance nerwowej. Lek ma do pokonania specyficzne przeszkody anatomiczno-czynnościowe: barierę krew-mózg, barierę krew – płyn mózgowo-rdzeniowy i pośrednio barierę płyn mózgowo-rdzeniowy – mózg. Ten unikatowy (w skali organizmu) i efektywny system zapewnia homeostazę i ochronę mózgu przed szkodliwym działaniem substancji znajdujących się w krwiobiegu^(67,68). Wykazano, że w śródbłonku naczyniowym stanowiącym część bariery krew-mózg dochodzi do ekspresji białek odpowiedzialnych za tzw. transport aktywny (*active efflux transport*, AET) wbrew gradientowi stężeń^(49,69,70). Nadmierna ekspresja transporterów należących do rodziny ABC uważana jest obecnie za jedną z ważniejszych przyczyn niepowodzenia leczenia nowotworów⁽⁴⁹⁾ i padaczki^(71,72).

Rodzina transporterów posiadających domenę wiążącą ATP u człowieka liczy sobie 49 białek podzielonych na siedem podrodzin, od A do G⁽⁵⁰⁾ (www.nutrigenet.com/humanabc.htm). Cechą wspólną tych białek jest przeniesienie substancji chemicznych przez błonę komórkową, a także przez błony organelli komórkowych, takich jak: mitochondria, peroksyomy, siateczka endoplazmatyczna (ER), dzięki hydrolizie ATP⁽⁷³⁾. Rozpad ATP może dokonać się dzięki obecności domeny wiążącej i hydrolizującej ATP. Jest ona ewolucyjnie bardzo konserwatywną strukturą, w skład której wchodzi dwa klasyczne motywy: Walker A i B^(49,74,75). Podobne motywy stwierdza się

w innych białkach mających zdolność do wiązania i/lub hydrolizy nukleotydów⁽⁷⁵⁾.

Łączna powierzchnia bariery krew-mózg, tworzonej przez: ściśle połączone komórki śródbłonka (*zonula occludens*), błonę podstawną, perycyty, które dzielą błonę podstawną z komórkami śródbłonka, wypustki astrocytów i zakończenia nerwowe, wynosi około 20 m²⁽⁷⁰⁾, co wynika z obecności w ludzkim mózgu ponad 100 miliardów naczyń włosowatych o łącznej długości 650 km⁽⁷⁶⁾. Przepuszczalność tej bariery zależy głównie od komórek śródbłonka, których błony komórkowe (błona luminalna i abluminalna) są oddzielone tylko cytoplazmą o grubości 200 nm, co stanowi zaledwie 5% wielkości większości komórek⁽⁷⁰⁾, a w samej błonie komórkowej znajdują się nierównomierne (asymetrycznie) rozmieszczone białka transportujące ułatwiające przenikanie substancji do mózgu lub je usuwające do światła naczynia^(69,70,77). Transportery, biorące udział w tworzeniu bariery krew-mózg, można podzielić ze względu na sposób transportu do grupy białek wykorzystujących: 1) transport z udziałem nośnika (*carrier-mediated transport*, CMT); 2) transport z udziałem receptora (*receptor-mediated transport*, RMT); 3) transport aktywny (AET)⁽⁶⁹⁾.

Z medycznego punktu widzenia w grupie CMT najbardziej interesujące wydają się: GLUT1 (*glucose transporter, member 1*) przenoszący glukozę i inne heksozy oraz 2-¹⁸Ffluoro-2-deoksy-D-glukozę (FDG) wykorzystywaną w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)^(69,78); LAT1 (*large neutral amino acid transporter, member 1*) przemieszczający neutralne aminokwasy (Phe, Trp, Leu, Met, Ile, Tyr, His, Val, i Gln), jak również L-dihydroksyfenyloalaninę (L-DOPA) oraz gabapentynę^(69,79). Znana jest jeszcze jedna izoforma tego białka – LAT2, jednak badania przeprowadzone na szczurach dowiodły, że dominującą rolę odgrywa i tak LAT1⁽⁵⁹⁾. Rodzina białek CAT (*cationic amino acid transporters*), w skład której wchodzi: CAT-1, CAT-2A, CAT-2B, CAT-3, wykazuje podobne powinowactwo odnośnie do przenoszenia kationowych aminokwasów, takich jak arginina i lizyna⁽⁶⁹⁾, które nie tylko są niezbędne do wytwarzania białek, ale również biorą udział w syntezie tlenu azotu NO, mocznika, kreatyniny, poliamin, proliny i glutaminy z ornityny⁽⁶⁰⁾. Jest jeszcze wiele innych transporterów z tej grupy, których przedstawienie przekracza ramy tego opracowania, zwłaszcza że ten rodzaj transportu, jak się wydaje *in vivo*, nie ma dużego znaczenia w transporcie leków przez barierę krew-mózg, gdyż Km (stała Michaelisa) dla większości przenośników jest ~10-krotnie większa niż stężenia substancji farmakologicznie czynnych⁽⁶⁹⁾.

Transport z udziałem receptora (RMT) służy do transportu dużych molekuł: insuliny – dzięki obecności receptora insulinowego (INSR), żelaza związanego z transferyną – za pomocą receptora dla transferyny (TFR), czynników wzrostu IGF-1 i IGF-2 z udziałem receptorów IGF1R i IGF2R, leptyny przy udziale tzw. krótkiej formy receptora LEPR i innych. Ten rodzaj transportu może być wykorzystywany do transportu leków do

ośrodkowego układu nerwowego za pomocą tzw. strategii „molekularnego konia trojańskiego”^(69,70).

Jak już wcześniej wspomniano, za jedną z głównych przyczyn lekooporności padaczki, obok tzw. „hipotezy celu” (*target hypothesis*), uważa się nadmierną ekspresję transporterów należących do rodziny ABC^(71,72,80,81). Teoria ta znana jest jako „hipoteza transportera” (*transporter hypothesis*)^(80,81). Wykazano nadmierną obecność glikoproteiny-P w obrębie śródbłonka bariery krew-mózg, astrocytach i neuronach w mózgu pacjentów z lekooporną padaczką^(72,82-84). Glikoproteina-P ulega nadekspresji w dysplastycznych neuronach, komórkach balonowych (*balloon cells*), astrocytach oraz mikrogleju pacjentów ze stwardnieniem guzowatym⁽⁸⁵⁾. Zatem choroba spełnia kryteria tzw. lekooporności prawdziwej pierwotnej. Ekspresja tego transportera może być również indukowana (przynajmniej na modelu zwierzęcym) przez czynniki stresowe⁽⁸⁶⁾, w tym również napady padaczkowe⁽⁸⁷⁾, co może mieć swoje implikacje w leczeniu stanu padaczkowego.

Tylko 2% leków uważanych za tzw. małe molekuly (masa mniejsza niż 200 Da) przedostaje się do ośrodkowego układu nerwowego, żaden lek zaszeregowany jako duża molekula nie przedostaje się przez barierę krew-mózg, tylko niewielki procent (mniej niż 1%) leków posiada swój transporter – np. L-DOPA, gabapentyna. Dotychczas opracowane leki, które w znaczącym stopniu przedostają się do OUN, stosuje się je w leczeniu chorób afektywnych, schizofrenii, padaczki i bólu przewlekłego⁽⁷⁰⁾. Wiadomo, że stężenie leku w tkance nerwowej zależy od dwóch czynników: współczynnika przepuszczalności bariery krew-mózg oraz AUC danej substancji⁽⁶⁷⁾. Na oba te parametry w przypadku leków przyjmowanych doustnie wpływ ma sama cząsteczka leku, która w najlepszym układzie powinna spełniać szczególne parametry. Dla lepszego zapamiętania reguła ta zwana jest regułą piątek Lipinskiego (*rule-of-five* – RO5)⁽⁸⁸⁾. Dobrą adsorpcję i optymalny współczynnik przepuszczalności ma cząsteczka posiadająca:

- 1) mniej niż 5 grup atomów będących donorami protonu w wiązaniu wodorowym;
- 2) masę cząsteczkową mniejszą niż 500 Da;
- 3) mniej niż 10 grup atomów mogących być akceptorami protonu w wiązaniu wodorowym;
- 4) $\log P < 5$ (*partition coefficient*) lub $M_{\log P} < 4,15$;
- 5) wyjątkiem są substancje posiadające transportery.

Leki przeciwpadaczkowe, które spełniają regułę pięciu, to karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy oraz diazepam⁽⁸⁸⁾.

To, czy dany lek jest uważany za tzw. aktywny czy nieaktywny w OUN, zależy od jego właściwości fizykochemicznych oraz od pokrewieństwa ze specyficznymi transporterami (CMT, RMT), a w tym przypadku głównie transporterami zależnymi od ATP (transport aktywny).

Szacuje się, że około 15% genów podlegających selektywnej ekspresji w barierze krew-mózg koduje transportery, z czego dopiero znamy obecnie około połowy⁽⁷⁷⁾.

Ciekawą obserwacją jest wykazanie ekspresji cytochromu P450 w komórkach nerwowych związanego z synaptycznymi i niesynaptycznymi mitochondriami oraz w mniejszym stopniu mikrosomami⁽⁸⁹⁾, jednak poziom tej ekspresji wynosi około 3% poziomu stwierdzanego w wątrobie⁽⁹⁰⁾. Jeśli weźmiemy pod uwagę fakt, że miejscem działania leków przeciwpadaczkowych jest właśnie neuron, to regulacja ekspresji tych białek na poziomie komórki może mieć istotne znaczenie w przypadkach lekooporności padaczki. Wykazano obecność cytochromu P450 w neuronach^(89,90) i śródbłonku⁽⁹¹⁾ z usuniętych fragmentów tkanki mózgu w przebiegu lekoopornej padaczki. Przemawia to za metabolizmem leku przeciwpadaczkowego w ognisku padaczkorodnym⁽⁸²⁾, zwłaszcza że na modelu zwierzęcym wykazano, że podawanie przez 80 dni fenytoiny powoduje wzrost ekspresji cytochromu P450 w mózgach myszy⁽⁹²⁾. Oczywiście najbardziej istotnymi narządami biorącymi udział w przemianach związanymi z cytochromem P450 są wątroba i jelito cienkie, jednak w kontekście padaczki ważny staje się jeszcze mózg, a w zasadzie ognisko lub ogniska padaczkorodne, w związku z czym można na podstawie przytoczonych pozycji piśmiennictwa mówić o „hipotezie metabolicznej” lekooporności.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Warlow C.: Neurologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996.
- Sridharan R.: Epidemiology of epilepsy. *Current Science* 2002; 82: 664–670.
- Mac T.L., Tran D.S., Quet F. i wsp.: Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 533–543.
- Cendrowski W.: Neuroepidemiologia kliniczna. Wydawnictwo Volumed, Wrocław 1997.
- Pedley T.A., Bazil C.W., Morrell M.I.: Padaczka. W: Rowland L.P. (red.): Neurologia Merritta. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2004: 816–837.
- Hauser W.A.: Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992; 33 suppl. 4: S6–S14.
- Nadkarni S., LaJoie J., Devinsky O.: Current treatments of epilepsy. *Neurology* 2005; 64 (supl. 3): S2–S11.
- French J.A., Kanner A.M., Bautista J. i wsp.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261–1273.
- French J.A., Kanner A.M., Bautista J. i wsp.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252–1260.
- Czapliński P.: Najnowsze wytyczne i poglądy dotyczące stosowania nowych leków przeciwpadaczkowych u dorosłych. *Neurologia – Materiały konferencji szkoleniowej.* Warszawa 2005: 8–17.
- Stephen L.J., Brodie M.J.: Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure* 2002; 11: 349–351.
- Perucca E., French J., Bialer M.: Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 793–804.
- Elger C.E., Fernández G.: Options after the first antiepileptic drug has failed. *Epilepsia* 1999; 40 suppl. 6: S9–S12; discussion S73–S74.
- Sisodiya S.: Drug resistance in epilepsy: not futile, but complex? *Lancet Neurol.* 2003; 2: 331.
- Motta E., Gołba A., Dębski M., Lasek-Bal A.: Lekooporność napadów padaczkowych rzekoma i prawdziwa. W: Klimek A. (red.): Determinanty napadów i lekooporności w padaczce. Medical Communications, Warszawa 2007: 27–30.
- Bialecka M., Hnatyszyn G., Bielicka-Cymerman J., Drożdżik M.: [The effect of MDR1 gene polymorphism in the pathogenesis and the treatment of drug-resistant epilepsy]. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005; 39: 476–481.
- Kwan P., Brodie M.J.: Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol.* 2010; 9: 27–29.
- Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. i wsp.: Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077.
- Patsalos P.N., Perucca E.: Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 347–356.
- Patsalos P.N., Perucca E.: Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 473–481.
- Wiela-Hojeńska A., Orzechowska-Juzwenko K.: Niepożądane działania leków. W: Orzechowska-Juzwenko K. (red.): Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006: 209–246.
- Carrière V., Chambaz J., Rousset M.: Intestinal responses to xenobiotics. *Toxicol. In Vitro* 2001; 15: 373–378.
- Lin J.H., Yamazaki M.: Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* 2003; 42: 59–98.
- Zhang L., Hou D., Chen X. i wsp.: Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. *Cell Res.* 2012; 22: 107–126.
- Malloy M.J., Ravis W.R., Pennell A.T., Diskin C.J.: Effect of cholestyramine resin on single dose valproate pharmacokinetics. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 34: 208–211.
- Callaghan J.T., Tsuru M., Holtzman J.L., Hunninghake D.B.: Effect of cholestyramine and colestipol on the absorption of phenytoin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 24: 675–678.
- Phillips W.A., Ratchford J.M., Schultz J.R.: Effects of colestipol hydrochloride on drug absorption in the rat II. *J. Pharm. Sci.* 1976; 65: 1285–1291.
- Gareri P., Gravina T., Ferreri G., De Sarro G.: Treatment of epilepsy in the elderly. *Prog. Neurobiol.* 1999; 58: 389–407.
- Busch J.A., Radulovic L.L., Bockbrader H.N. i wsp.: Effect of Maalox TC on single-dose pharmacokinetics of gabapentin capsules in healthy subjects. *Pharm. Res.* 1992; 9 (supl.): S315.
- Burstein A.H., Cox D.S., Mistry B., Eddington N.D.: Phenytoin pharmacokinetics following oral administration of phenytoin suspension and fosphenytoin solution to rats. *Epilepsy Res.* 1999; 34: 129–133.
- Kitchen D., Smith D.: Problems with phenytoin administration in neurology/neurosurgery ITU patients receiving enteral feeding. *Seizure* 2001; 10: 265–268.
- Yagnik P.M., Schraeder P.L., O'Hara K.: Therapeutic phenytoin levels with tube feeding: new techniques. *J. Epilepsy* 1997; 10: 22–25.
- Stella V.J.: A case for prodrugs: fosphenytoin. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1996; 19: 311–330.

34. Poondru S., Devaraj R., Boinpally R.R., Yamsani M.R.: Time-dependent influence of pentoxifylline on the pharmacokinetics of orally administered carbamazepine in human subjects. *Pharmacol. Res.* 2001; 43: 301–305.
35. Vaucheret H., Chupeau Y.: Ingested plant miRNAs regulate gene expression in animals. *Cell Res.* 2012; 22: 3–5.
36. Smith C.: Drug interactions between psychoactive agents and antiepileptic agents. *Epilepsy Behav.* 2001; 2: 92–105.
37. Zhou S.F., Zhou Z.W., Li C.G. i wsp.: Identification of drugs that interact with herbs in drug development. *Drug Discov. Today* 2007; 12: 664–673.
38. Fugh-Berman A.: Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134–138.
39. Tian R., Koyabu N., Morimoto S. i wsp.: Functional induction and de-induction of P-glycoprotein by St. John's wort and its ingredients in a human colon adenocarcinoma cell line. *Drug Metab. Dispos.* 2005; 33: 547–554.
40. Baltés S., Gastens A.M., Fedrowitz M. i wsp.: Differences in the transport of the antiepileptic drugs phenytoin, levetiracetam and carbamazepine by human and mouse P-glycoprotein. *Neuropharmacology* 2007; 52: 333–346.
41. Zhang C., Zuo Z., Kwan P., Baum L.: In vitro transport profile of carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate, and their active metabolites by human P-glycoprotein. *Epilepsia* 2011; 52: 1894–1904.
42. Zhang C., Kwan P., Zuo Z., Baum L.: In vitro concentration dependent transport of phenytoin and phenobarbital, but not ethosuximide, by human P-glycoprotein. *Life Sci.* 2010; 86: 899–905.
43. Baltés S., Fedrowitz M., Tortós C.L. i wsp.: Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of in vitro and in vivo transport assays. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 320: 331–343.
44. Löscher W., Potschka H.: Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 301: 7–14.
45. Potschka H., Fedrowitz M., Löscher W.: P-Glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood-brain barrier: evidence from microdialysis experiments in rats. *Neurosci. Lett.* 2002; 327: 173–176.
46. 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.
47. Iannetti P., Spalice A., Parisi P.: Calcium-channel blocker verapamil administration in prolonged and refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2005; 46: 967–969.
48. Mottino A.D., Hoffman T., Jennes L., Vore M.: Expression and localization of multidrug resistant protein mrp2 in rat small intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293: 717–723.
49. Leslie E.M., Deeley R.G., Cole S.P.: Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005; 204: 216–237.
50. Garg S.K., Kumar N., Bhargava V.K., Prabhakar S.K.: Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 64: 286–288.
51. Kumar N., Garg S.K., Prabhakar S.: Lack of pharmacokinetic interaction between grapefruit juice and phenytoin in healthy male volunteers and epileptic patients. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1999; 21: 629–632.
52. Vernhet L., Séité M.P., Allain N. i wsp.: Arsenic induces expression of the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) gene in primary rat and human hepatocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 298: 234–239.
53. Al-Humayyd M.S.: Effect of metoclopramid on lamotrigine absorption in rabbits. *Int. J. Pharm.* 1996; 144: 171–175.
54. Mustafa A.A., Al-Humayyd M.S.: The effect of parenteral imipramine on the oral absorption of lamotrigine in rats. *Int. J. Pharm.* 1997; 152: 207–213.
55. Manzi S.F., Shannon M.: Drug interactions – a review. *Clin. Pediatr. Emerg. Med.* 2005; 6: 93–102.
56. Kratochwil N.A., Huber W., Müller F. i wsp.: Predicting plasma protein binding of drugs: a new approach. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 64: 1355–1374.
57. Sandson N.B., Marcucci C., Bourke D.L., Smith-Lamacchia R.: An interaction between aspirin and valproate: the relevance of plasma protein displacement drug-drug interactions. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 1891–1896.
58. Sudlow G., Birkett D.J., Wade D.N.: The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol. Pharmacol.* 1975; 11: 824–832.
59. Petitpas I., Bhattacharya A.A., Twine S. i wsp.: Crystal structure analysis of warfarin binding to human serum albumin: anatomy of drug site I. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 22804–22809.
60. Kragh-Hansen U., Chuang V.T., Otagiri M.: Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 25: 695–704.
61. Mandula H., Parepally J.M., Feng R., Smith Q.R.: Role of site-specific binding to plasma albumin in drug availability to brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 317: 667–675.
62. Tsanaclis L.M., Allen J., Perucca E. i wsp.: Effect of valproate on free plasma phenytoin concentrations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 18: 17–20.
63. Dahlqvist R., Borgå O., Rane A. i wsp.: Decreased plasma protein binding of phenytoin in patients on valproic acid. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1979; 8: 547–552.
64. Joerger M., Huitema A.D., Boogerd W. i wsp.: Interactions of serum albumin, valproic acid and carbamazepine with the pharmacokinetics of phenytoin in cancer patients. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006; 99: 133–140.
65. Lacerda G., Krummel T., Sabourdy C. i wsp.: Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology* 2006; 67 (supl. 4): S28–S33.
66. Dutkiewicz G., Wojcicki J., Gawronska-Szklarz B.: [The influence of hyperlipidemia on pharmacokinetics of free phenytoin]. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1995; 29: 203–211.
67. Dybkowska K., Pakulski C., Drobniak L.: [Brain barriers. Part I. Blood-brain tissue barrier]. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1997; 31: 1217–1225.
68. Pakulski C., Dybkowska K., Drobniak L.: [Brain barriers. Part II. Blood/cerebrospinal fluid barrier and cerebrospinal fluid/brain tissue barrier]. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1998; 32: 133–139.
69. Pardridge W.M.: Blood-brain barrier delivery. *Drug Discov. Today* 2007; 12: 54–61.
70. Pardridge W.M.: The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx* 2005; 2: 3–14.
71. Kurkowska-Jastrzebska I., Pilip S., Niedzielska K., Barańska-Gieruszczyk M.: Padaczka lekooporna a czynniki genetyczne. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2005; 21: 25–31.
72. Sisodiya S.M., Lin W.R., Harding B.N. i wsp.: Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002; 125: 22–31.
73. Dean M., Hamon Y., Chimini G.: The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J. Lipid Res.* 2001; 42: 1007–1017.
74. Hollenstein K., Frei D.C., Locher K.P.: Structure of an ABC transporter in complex with its binding protein. *Nature* 2007; 446: 213–216.
75. Kedzierska S.: [Structure, function and mechanisms of action of ATPases from the AAA superfamily of proteins]. *Postepy Biochem.* 2006; 52: 330–338.
76. Schlachetzki F., Zhang Y., Boado R.J., Pardridge W.M.: Gene therapy of the brain: the trans-vascular approach. *Neurology* 2004; 62: 1275–1281.
77. Pardridge W.M.: Blood-brain barrier genomics and the use of endogenous transporters to cause drug penetration into the brain. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2003; 6: 683–691.
78. Bomanji J.B., Costa D.C., Ell P.J.: Clinical role of positron emission tomography in oncology. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 157–164.

79. Killian D.M., Chikhale P.J.: Predominant functional activity of the large, neutral amino acid transporter (LAT1) isoform at the cerebrovasculature. *Neurosci. Lett.* 2001; 306: 1–4.
80. Lasoń W., Leśkiewicz M.: Neurobiologiczne podłoże lekooporności w padaczce. W: Klimek A. (red.): *Determinanty napadów i lekooporności w padaczce*. Medical Communications, Warszawa 2007: 10–16.
81. Remy S., Beck H.: Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 2006; 129: 18–35.
82. Marchi N., Hallene K.L., Kight K.M. i wsp.: Significance of MDR1 and multiple drug resistance in refractory human epileptic brain. *BMC Med.* 2004; 2: 37.
83. Sisodiya S.M., Martinian L., Scheffer G.L. i wsp.: Vascular colocalization of P-glycoprotein, multidrug-resistance associated protein 1, breast cancer resistance protein and major vault protein in human epileptogenic pathologies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2006; 32: 51–63.
84. Lazarowski A., Massaro M., Schteinschnaider A. i wsp.: Neuronal MDR-1 gene expression and persistent low levels of anticonvulsants in a child with refractory epilepsy. *Ther. Drug Monit.* 2004; 26: 44–46.
85. Lazarowski A., Lubieniecki F., Camarero S. i wsp.: Multidrug resistance proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2004; 30: 102–106.
86. Ramos A.J., Lazarowski A., Villar M.J., Brusco A.: Transient expression of MDR-1/P-glycoprotein in a model of partial cortical devascularization. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2004; 24: 101–107.
87. Lazarowski A., Ramos A.J., García-Rivello H. i wsp.: Neuronal and glial expression of the multidrug resistance gene product in an experimental epilepsy model. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2004; 24: 77–85.
88. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 46: 3–26.
89. Walther B., Ghersi-Egea J.F., Minn A., Siest G.: Subcellular distribution of cytochrome P-450 in the brain. *Brain Res.* 1986; 375: 338–344.
90. Dutheil F., Beaune P., Lorient M.A.: Xenobiotic metabolizing enzymes in the central nervous system: Contribution of cytochrome P450 enzymes in normal and pathological human brain. *Biochimie* 2008; 90: 426–436.
91. Ghosh C., Gonzalez-Martinez J., Hossain M. i wsp.: Pattern of P450 expression at the human blood-brain barrier: roles of epileptic condition and laminar flow. *Epilepsia* 2010; 51: 1408–1417.
92. Volk B., Ameliazad Z., Anagnostopoulos J. i wsp.: First evidence of cytochrome P-450 induction in the mouse brain by phenytoin. *Neurosci. Lett.* 1988; 84: 219–224.
93. Józwicka M., Głabiński A.: Rola niekodującego RNA w patologii układu nerwowego. *Aktualn. Neurol.* 2012; 12: 57–64.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Autorów o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć afiliacją z podaną nazwą ośrodka i jego pełnym adresem oraz numerem telefonu.
 - Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**, a poglądowa i kazuistyczna – **od 150 do 200**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.
 - Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
 - **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo.
 - **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.
- Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 9.