

REFERATE GENERALE

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL EPILEPSIILOR

L. Popoviciu, Maria Tudosie-Goria, Daniela Popovici, I. Panteu

Institutul de Sănătate Publică și Cercetări Medicale Târgu-Mureș

Cel mai mare accent în *prepararea medicamentelor* în ultimii câțiva ani s-a pus pe *creșterea funcției GABA-ergice*, care inhibă activitatea receptoare NMDA (N-metil-D-aspartat) precum și eliberarea de gama-hidroxiubutirat (Vayer și colab., 1987). Se încearcă din ce în ce mai mult (Butler și colab., 1987) administrarea de gama-vinyl-GABA (GVG), preparatul cel mai bine cunoscut fiind *Vigabatrin* (Tartara și colab., 1989). Ben-Menachem și colab. (1989), Löscher (1989), Meldrum (1989), Mumford și Dulac (1991), Richens (1991), Chapman și colab. (1992) și alții au arătat că există o strânsă legătură între neurotransmisia GABA-ergică și producerea efectelor antiepileptice. Se știe că GABA este sintetizată din glutamat în neuronul preterminal via "shunt"-ului GABA. Odată sintetizată, ea este fie metabolizată de către GABA-transaminază (GABA-T) în semialdehidă succinică și apoi convertită prin ciclul acidului tricarboxilic înapoi în glutamat, fie este eliberată în "crăpătura" sinaptică, acționând prin receptorul GABA asupra neuronului postsinaptic (fiind preluată de către neuroni). De asemenea este preluată de către celulele gliale, unde este metabolizată prin aceleași căi descrise anterior (până la succinat și gama-hidroxiubutirat). Ca atare, așa cum am relatat anterior, o creștere a concentrațiilor GABA poate fi obținută pe mai multe căi, cele mai importante fiind: a) blocarea re-uptake-ului; b) inhibiția metabolismului său. Medicamentul Vigabatrin previne metabolizarea GABA prin legarea de GABA-T și inactivarea acestuia. GABA exercită efecte directe și indirecte asupra neurotransmisiei. Efectele directe se traduc prin inhibarea aprinderii ("firing") neuronului postsinaptic. Efectele indirecte sunt mult mai complicate și constau în interacțiunile care apar între toate sistemele de "transmiteri", cele mai bine studiate fiind activarea reciprocă a neuronilor dopaminergici și a neuronilor GABA-ergici. *Preparatele de Vigabatrin (inclusiv medicamentul Sabril)* sunt deosebit de eficiente, crescând rapid nivelele GABA și făcând ca neuronii GABA-ergici să joace un rol de pivot în bucla inhibitorie (Chapman și colab. 1992). După Chapman și

colab.(1992) și alții, preparatele de Vigabatrin s-au dovedit a fi inhibitori selectivi deosebit de potenți, cu acțiune lungă și fără toxicitate, prin legarea ireversibilă de GABA-T. În schimb alți neurotransmiteri, ca dopamina, noradrenalina și serotonina nu sunt afectați decât prin administrare de lungă durată a preparatelor de Vigabatrin (*Chapman și colab.* 1992, *Ben-Menachem și colab.* 1992). Preparatele de Vigabatrin sunt rapid absorbite din tractul gastrointestinal, atingând vârfuri de concentrații serice în decurs de două ore cu un half-life de 6 ore, cu eliminare aproape totală după 24 ore, fără acțiune toxică asupra enzimelor hepatice și cu o bună trecere prin bariera hematoencefalică. Recent, *Ben-Menachem* (1992), confirmând unele cercetări ale sale din 1989 și 1991, a arătat efectele benefice ale medicamentului Sabril, care este un preparat de Vigabatrin. Tolerabilitatea acestor preparate de Vigabatrin (și ale variantelor acestuia) este deosebit de bună chiar în administrări de lungă durată (*Ben-Menachem și colab.*, 1989, 1991; *Dam*, 1991; *Richens și colab.*, 1992). Aceste preparate de Vigabatrin și-au dovedit o particulară eficacitate îndeosebi în crizele primar generalizate atât la adulți, cât mai ales la copii (*Livingston și colab.*, 1989; *Michelucci și Tassinari*, 1989; *Uldall și colab.*, 1991; *Gram și colab.*, 1992), în spasmele infantile (boală West) refractare la alte tratamente (*Chiron și colab.*, 1991; *Richens și colab.*, 1992), dar mai ales în crizele parțiale complexe, îndeosebi în cele cu anomalii EEG unifocale (*Michelucci și Tassinari*, 1989; *Appleton și colab.*, 1992; *Gram și colab.*, 1992). După *Dam* (1991) și *Gram și colab.*, (1992), eficacitatea acestor preparate este în medie de 73% (cu variații între 45 și 100%) în tratamente cronice de lungă durată. Ceea ce este interesant este faptul că nu există relație strictă între dozele administrate și răspunsul la tratament, rezultate bune fiind observate și la doze mai mici (în jur de 2 g pe zi), atât la adulți, cât și la copii (*Uldall și colab.*, 1991). S-a arătat (*Uldall și colab.*, 1991; *Appleton și colab.*, 1992) că dozele eficiente și bine tolerate la copii variază între 40 și 80 mg/kg/zi. Tot autorii citați mai sus au arătat că în epilepsia infantilă necontrolată terapeutic prin alte medicamente, eficacitatea preparatelor de Vigabatrin (până la eliminarea crizelor) variază între 38 și 80% din pacienți. Nu s-au semnalat de obicei efecte adverse, cu excepția apariției la aproximativ 13-20% din cazuri de copii a unor stări de hiperexcitabilitate, de hipotonie și/sau de somnolență (*Chiron și colab.*, 1991) și rareori oarecare amețeli și stări de confuzie. Funcțiile cognitive nu au fost alterate, ba dimpotrivă la unele cazuri au fost ameliorate (*Richens și colab.*, 1992). S-a introdus în practică și preparatul MK-801, care este un inhibitor al NMDA și al phencyclidinei (*Loo și colab.*, 1987). Descoperirea acestor medicamente noi anticonvulsivante a deschis o eră de evaluare bazată pe mecanismele fiziologice incriminate în ultimii ani. Cercetări asupra GVG au fost continuate de *Meldrum* (1986), *Ben-Menachem și colab.* (1988), *Tassinari și*

colab. (1987) și Sivenius și colab. (1987), citați de Löscher 1989. Acest medicament este o enzimă care activează ireversibil inhibitorul transaminazei GABA și reduce mult frecvența critică în crizele parțiale complexe intratabile. *Flunarizina*, care acționează la nivel central ca un agent blocant al canalelor de calciu, este actualmente în evaluarea clinică a multor centre antiepileptice și s-au raportat acțiuni antiepileptice (Fröscher și colab., 1988; Caers și colab., 1987, citați de Löscher, 1989). S-a studiat de asemenea, recent (Ghilain și colab., 1988) efectul Midazolamului în tratamentul epilepsiei. Se știe că Midazolamul este o benzodiazepină folosită ca premedicație și inducere în anestezie generală. Are un nucleu diazepinic contopit cu un nucleu imidazolic, care are un azot bazic în poziția 2, ce permite formarea unei soluții saturate, în aceasta constând efectul antiepileptic al Midazolamului.

Autorii indică folosirea Midazolamului, mai ales în crizele epileptice repetate, cu atât mai mult cu cât poate fi administrat intramuscular. Midazolamul a dat rezultate excepționale în tratamentul crizelor de pavor nocturn și al unor crize psihomotorii morfeice (Popoviciu și Corfariu, 1983).

Studii colaborative multicentrice în dublu-orb încrucișat (Kolpen și colab., 1987, citați de Löscher, 1989), au raportat utilitatea preparatelor de *Clobazam* la bolnavii rezistenți la alte terapii. Inhibitorii de NMDA, inclusiv MK-801 și alți antagoniști ai NMDA, ca de pilda *Gabapentin*, sunt mult studiați în ultimii ani. Gabapentin-ul a fost introdus inițial ca un posibil drog GABA-ergic și se pare că modul său de acțiune este acela al unui antagonist al aminoacizilor excitatori.

În ultimii ani s-au ivit noi posibilități de preparare a unor medicamente antiepileptice datorită studiului aprofundat al bazelor moleculare și celulare ale epilepsiei. Astfel, s-au adus noi suporturi experimentale asupra următoarelor ipoteze (Meldrum, 1991):

a) un defect în membrana neuronală, fie în transportul de ioni, fie în proprietățile canalelor ionice; b) un defect în mecanismele inhibitorii, constând în special într-o lipsă a funcției inhibiției recurente GABA-mediate; c) un defect în sistemele excitatorii, implicând un exces de excitație; d) unele deficiențe ale sistemelor modulatorii care guvernează funcția excitatorie și inhibitorie. Astfel, se știe că transmitter-ul excitator rapid principal în creier este glutamatul, deși pot de asemenea să joace rol de neurotransmiteri și acidul aspartic și analogii sulfonici și sulfonici ai acizilor dicarboxilici. Glutamatul induce excitația prin trei tipuri diferite de receptori postsinaptici, denumiți după agoniștii lor preferați: receptorii de NMDA (N-metil-D-aspartat), de Kainat și de AMPA (d-amino-3-hidroxi-5-metil-izoxazolopropionat-originar din quisqualat). Efectele glutamatului (sau a analogilor săi) asupra diferitelor subtipuri de receptori variază în mod evident. În hipocamp, cortex sau striat, activarea receptorilor de NMDA

(prin glutamat, NMDA, aspartat sau quinolinat) produce un pattern de bufee de aprindere intermitentă asociată cu un "shift" paroxistic de depolarizare a potențialului de membrană. Acest pattern de activitate este similar cu cel observat într-un focar ictal sau într-un preparat de secțiune in vitro când s-au indus descărcări epileptiforme prin agenți convulsivi (*Dinggedin* și colab., 1986, citați de *Meldrum*, 1991). Glutamatul, atunci când acționează în alte locuri de receptori (de AMPA sau de Kainat), induce o depolarizare susținută. O serie de autori (citați de *Meldrum*, 1991) au prezentat evidențe clare de alterări ale receptorilor de aminoacizi excitatori prin studii autoradiografice și electrofiziologice. Creșterea sensibilității funcționale a sistemului receptor NMDA a fost dovedită și prin studii de *Kindling* la șoareci (*Módy* și colab., 1988; *Nadler* și colab., 1990, citați de *Meldrum*, 1991). Și strategiile farmacologice au furnizat argumente pentru creșterea activității excitatorii în lobii temporali în unele epilepsii rezistente la tratamente. S-au experimentat droguri care descresc sinteza de glutamat din glutamină, unii dintre agenți folosiți acționând presinaptic și scăzând eliberarea de glutamat. Adenozina (sau analogii stabili metabolic de adenozină) acționează la nivelul receptorilor A₁ adenozină și reduc eliberarea de glutamat. Agoniștii de adenozină sunt agenți anticonvulsivanți (*Dragunow*, 1988). Există și alți agenți farmacologici care scad transmisia excitatorie a aminoacizilor, respectiv a glutamatului (grupați într-un tabel de *Meldrum*, 1991). Printre aceștia se plasează și *baclofenul*, care acționează pe receptorii GABA-B. Medicamentul *Lamotrigine* (LTG) descrește eliberarea stimulată de glutamat (*Leach* și colab., 1991). Există droguri care pot acționa și postsinaptic pentru a bloca excitația dată de glutamat, locurile de acțiune fiind la diverse nivele ale complexului receptor NMDA, de pildă la nivelul glicemiei. S-au descoperit astfel mai mulți antagoniști competitivi și necompetitivi de NMDA cu acțiune anticonvulsivă la diverse animale.

Lamotrigine (LTG) este 3,5-diamino-6(2,3-diclor-phenyl)-1,2,4-triazine, un nou drog antiepileptic, chimic nelegat de drogurile curente. LTG este similar ca și profil farmacologic anticonvulsivant cu fenitoinul și cu carbamazepina. Are efecte în toate formele de epilepsie (tonico-clonică, absențe și crize focale parțiale). LTG inhibă eliberarea de glutamat endogen și de asemenea blochează eliberarea de aspartat (*Leach* și colab., 1991). Cercetări ale multor autori, inclusiv ale lui *Peck* (1991) au arătat bunele proprietăți farmacokinetice ale LTG și un înalt index terapeutic, fără efecte defavorabile farmacodinamice. *Richens* și *Yuen* (1991), *Betts* și colab. (1991) și alții au arătat eficacitatea LTG în crizele tonico-clonice și în crizele parțiale, cu bună tolerabilitate, cu efecte secundare la grupe reduse de bolnavi (amețeli, diplopie, somnolență, cefalee, ataxie, astenie la 10-14% din bolnavii tratați în diverse centre, în special din Anglia).

Se mai studiază unele variante ale vechilor medicamente, ca de pildă *Oxcarbazepina*, care este o posibilă alternativă la *Carbamazepină* și care ar putea îndepărta unele efecte secundare nedorite, ce se datoresc formării de metaboliți epoxid (*Houtkooper* și colab., 1987).

Noi informații continuă să fie generate de cercetări asupra rolului *valproatului* în tratamentul epilepsiilor și asupra unor efecte hepatotoxice ale *valproatului*. Astfel, *Dreifuss* și colab. (1989), au remarcat că riscul de hepatotoxicitate descrește mult cu vârsta (neraportându-se cazuri fatale sub vârsta de 10 ani în monoterapie) și că riscul de hepatotoxicitate este de 1 la 6600 în politerapie, scăzând la 1 la 37600 în monoterapie. La fel, *Scheffner* și colab. (1988, citați de *Dreifuss* și colab., 1989) au arătat că nu există riscuri fatale la un grup de copii sub 10 ani în monoterapie. S-a mai arătat că *valproatul* continuă să joace un rol major în tratamentul epilepsiilor primar generalizate (*Bourgeois* și colab., 1987; *Popoviciu* și colab., 1988) și că acesta poate să aibă un rol semnificativ și în tratamentul crizelor parțiale (*Chadwick*, 1987; *Popoviciu* și colab., 1988). Atât *clobazamul*, cât și *valproatul* au fost recomandate ca terapie adjuvantă în epilepsia rezistentă la terapia convențională (*Callaghan* și *Goggin*, 1988, citați de *Dreifuss* și colab., 1989).

Largi studii cooperative din ultimii ani (*Smith* și colab., 1987) au confirmat faptul că, într-adevăr, *carbamazepina* și *fenitoina* sunt mai bine tolerate decât *primidonul* și *fenobarbitalul*, îndeosebi în crizele parțiale. În crizele parțiale secundar generalizate, la *carbamazepină* și *fenitoină* se poate asocia *valproat* sau *primidon* (*Smith* și colab., 1987; *Popoviciu* și colab., 1988). S-au studiat mai bine și efectele nefavorabile cognitive și comportamentale, îndeosebi la copii, ale unor antiepileptice, ajungându-se la concluzia că *fenobarbitalul*, *fenitoina* și *clonazepamul* pot avea efecte dăunătoare, preferându-se *carbamazepina* și *valproatul* (*Vining* și colab., 1987; *Trimble*, 1988, citat de *Dreifuss* și colab., 1989).

În tratamentul *status-ului epileptic grand mal*, *Peters* și colab. (1992) au propus următoarea schemă terapeutică:

a) Inițial 1-2 mg *Clonazepam* (*Rivotril*) i.v. încet.

b) Dacă *status-ul* nu se oprește se trece la o perfuzie cu următoarea compoziție: *Clonazepam* (*Rivotril*) 10 mg cu 300 ml *Glucoză* 5%. Se administrează timp de 25 de minute.

c) Dacă după 25 minute nu cedează convulsiile, se mai administrează în continuare *Rivotril* 1 mg pe oră, fără să se depășească 16 mg pe zi.

d) Dacă *status-ul* nu se cupează în 24 de ore, se administrează 250 mg *Fenitoin* în infuzie lentă i.v. tot la 15 minute 100-175 mg.

e) Dacă nici după această ultimă tentativă nu se cupează convulsiile, se administrează *Thiopental* i.v., lent 200 mg.

Unele progrese s-au făcut și în ce privește *tratatamentul chirurgical al epilepsiei*. S-a ajuns la concluzia (susținută de multă vreme de noi, Popoviciu și colab., 1983, 1984) că sofisticatele investigații stereo-EEG sunt de multe ori dăunătoare (Dreifuss, 1989). Ca atare, pentru viitor s-a propus extinderea metodelor de *magnetoencefalografie* (Sutherling și colab., 1987, citați de Papo și colab., 1989). Continuă să câștige popularitate *intervențiile de corpus callosotomie* (Spencer și colab., 1988; Sass și colab., 1988, citați de Dreifuss și colab., 1989), cu toată scepticitatea unor autori (Dreifuss și colab., 1989), în formele intratabile de epilepsii "nonfocale". Se pare că cea mai mare eficacitate a callosotomiei este în crizele atonice. Crizele tonico-clonice pot beneficia și ele de această intervenție neurochirurgicală în cazurile netratabile. Nu se pretează la această intervenție crizele parțiale (Papo și colab., 1989).

Bibliografie

1. Appleton R., Dulac O., Chiron C. : Sabril in children. Epilog. 1992, 1, 8-10;
2. Ben-Menachem E., et al.: The effect of different vigabatrin treatment regimens on CFS biochemistry and seizure control in epileptic patients. Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 27, S1, 795;
3. Ben-Menachem E., et al.: Effect of long-term, Vigabatrin therapy on selected neurotransmitter concentrations in cerebrospinal fluid. J. Child. Neurol. 1991, 6, S2, 2S11-2S16;
4. Betts T. et al.: Human Safety of Lamotrigine. Epilepsia, 1991, 32, S17-S21;
5. Butler W.H., Ford G.P., Newberne J.W.: A study of the effects of vigabatrin on the central nervous system and retina of Sprague Dawley and Lister-Hooded rats. Toxicol. Pathol. 1987, 15, 143-148;
6. Chadwick D.W.: Valproate monotherapy in the management of generalized and partial seizures. Epilepsia, 1987, 28, S3, 912-917;
7. Chapman A. et al.: Sabril: a rational design. Epilog. 1992, 1, 2-4;
8. Chiron C. et al.: Therapeutic trial of Vigabatrin in refractory infantile spasmus. J. Child Neurol. 1991, 6, S2, 2S52;
9. Dam M.: Vigabatrin in refractory epilepsy in adults and its application in children. J. Child Neurol. 1991, 6, 2S, 2S25-2S29;
10. Dragunov M.: Purinergic mechanisms in epilepsy. Prog. Neurobiol. 1988, 31, 85-108;
11. Dreifuss F.E. et al.: Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984. Neurology, 1989, 39, 201-207;

12. Fröscher W., et al.: Double-blind placebo-controlled trial with flunarizine in therapy-resistant epileptic patients. *Clin. Neuropharmacol.* 1988, 11, 232-240;
13. Ghilain S., et al.: Midazolam in the treatment of epileptic seizures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1988, 51, 732;
14. Gram L., et al.: Sabril in adults. *Epilog.* 1992, 1, 5-7;
15. Houtkooper M.A., et al.: Oxacarbazepine (GP 47680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia*, 1987, 28, 693-698;
16. Leach M.J., Baxter M.G., Critchley M.A.E.: Neurochemical and Behavioural Aspects of Lamotrigine. *Epilepsia*, 1991, 32, S2, S4-S8;
17. Löscher W.: GABA and epilepsies. Experimental and clinical considerations. In: Bommerly M.G., Nistico G. (Eds.), *GABA: Basic Research and Clinical Applications*. Pythagora Press, Rome-Milan, 1989, 260-300;
18. Livingston J.H., et al.: Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 27, S1, 1098-112S;
19. Loo P.A., et al.: The novel anticonvulsant MK - 801 interacts with central phenciclidine recognition sites in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 135, 261-263;
20. Meldrum B.S.: GABA-ergic mechanisms in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 27, S1, 3S-12S;
21. Meldrum B.S.: Excitatory Amino Acid Transmitters in Epilepsy. *Epilepsia*, 1991, 32, S2, S1-S3;
22. Michelucci R., Tassinari C.A.: Response to vigabatrin in relation to seizure type. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 27, S1, 119S-124S;
23. Mumford J., Dulac O.: Vigabatrin: A new antiepileptic medication. *J. Child. Neurol.* 1991, 6, S2, 253-256;
24. Papo I., et al.: Callosotomy for the management of intractable non-focal epilepsy: a preliminary personal assessment. *Acta Neurochir.* 1989, 96, 46-53;
25. Peck A. W.: Clinical Pharmacology of Lamotrigine. *Epilepsia*, 1991, 32, S2, S9-S12;
26. Peters U.H., Neundörfer R., Heinrich K.: Klinische Symptomatologie und Therapie der Status epileptici. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1992, 60, 181-205;
27. Popoviciu L., Corfariu O.: Efficacy and safety of midazolam in the treatment of night terrors in children. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1983, 16, 97S-102S;
28. Popoviciu L., et al.: Fiziopatologia crizelor epileptice. In: Arseni C., Popoviciu L. (Eds.), *Epilepsiiile*, Ed. St. și Encicl., București, 1984, 409-444;
29. Popoviciu L., et al.: Critical review of the epileptic absences. A new electroclinical systematization of the absences (petit mal and "false" absences). *Rev. roum. Méd.-Neurol. Psychiat.* 1988, 26, 99-111;

30. *Richens A.*: Pharmacology and clinical pharmacology of Vigabatrin. *J. Child. Neurol.* 1991, 6, S2, 2S7-2S10;

31. *Richens A., Yuen A.W.C.*: Overview of the Clinical Efficacy of Lamotrigine. *Epilepsia*, 1991, 32, S2, S13-S16;

32. *Richens A., Chauvel P., Trimble M.*: Tolerability of Sabril. *Epilog.* 1992, 1, 11-13;

33. *Smith D.B., et al.*: Results of nationwide veterans administration cooperative study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone. *Epilepsia*, 1987, 28, S3, 950-958;

34. *Tartara A., et al.*: Vigabatrin in the treatment of epilepsy: a lay-term follow-up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1989, 52, 467-471;

35. *Uldall P. et al.*: Vigabatrin in pediatric epilepsy -An open study. *J. Child Neurol.* 1991, 6, S2, 2S38-2S44;

36. *Vayer P., et al.*: Effect of anticonvulsant drugs on gamma-hydroxy-butyrate release from hippocampal slices: inhibition by valproate and ethosuccimide. *J. Neurochem.* 1987, 49, 1022-1024;

37. *Vining E.P.C., et al.*: Psychologic and behavioural effects of antiepileptic drugs in children a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatric.* 1987, 80, 165-174.

Sosit la redactie: 20 decembrie 1992

