

## PATOFIZIOLOŠKI ILI EMPIRIJSKI PRISTUP U FARMAKOTERAPIJI EPILEPSIJA?

Srdjan Ljubisavljević<sup>1</sup>, Mirjana Spasić<sup>2</sup>, Vladmila Bojanić<sup>1</sup> i Stevo Lukić<sup>2</sup>

Poznavanje etiopatogeneze epilepsije i terapijski tretman ove bolesti evoluirali su od čisto mehanističkog pristupa do vremena kada se dosta zna o patofiziološkoj osnovi ove bolesti, mehanizmima epileptogeneze, generalizaciji i propagaciji napada.

Cilj rada bio je da ukaže na neka razmatranja kako poznavanje mehanizma dejstva antiepileptičkih lekova (AEL) može pomoći u predikciji kliničkog odgovora na AEL i ultimativno poboljšati lečenje epilepsije.

Za razliku od drugih terapijskih područja, epilepsija još uvek nije područje gde se terapijski algoritmi mogu dizajnirati putem patofiziološkog mehanističkog pristupa. Malo je verovatno da će u bližoj budućnosti lekari imati preporuke da dati epileptički sindrom leče "blokatorom Na kanala", "antagonistom AMPA receptora", "blokatorom preuzimanja GABA", ili "kombinacijom blokatora Na kanala sa inhibitorom P glikoproteina".

Kako preliminarni dokazi sugerišu da kod nekih bolesnika sa refraktornim oblikom epilepsije uzrok može biti poremećaj na nivou jonskih kanala koji su neosetljivi na efekte primenjenog leka, ili, pak, genetski determinisana abnormalnost neke receptorske subjedinice, novi ciljni horizonti antiepileptičnog tretmana mogli bi biti disfunkcionalni jonski kanali. *Acta Medica Medianae* 2012;51(1):59-65.

**Ključne reči:** epilepsija, epileptogeneza, antiepileptična terapija

Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Institut za  
Patofiziologiju, Niš, Srbija<sup>1</sup>  
Klinički centar Niš, Klinika za neurologiju, Niš, Serbia<sup>2</sup>

**Kontakt:** Stevo Lukić  
Klinički centar Niš, Klinika za neurologiju  
Bul. dr Zorana Djindjića 48, 18000 Niš, Serbia  
E-mail: slukic@medfak.ni.ac.rs

### Mehanizam dejstva AEL

Jedan od problema pri pokušaju povezivanja dejstva lekova i kliničkog odgovora kod epilepsija je činjenica da mehanizam dejstva većine AEL još uvek nije u potpunosti poznat. Ovo se ne odnosi samo na lekove novije generacije, već i na standardne AEL koji se upotrebljavaju dugi niz godina. Razlog ovome može biti činjenica da veći broj AEL ima više od jednog mehanizma dejstva (Tabela 1). Primarni mehanizam antiepileptičnog dejstva nekog leka kod specifičnog tipa napada može biti različit u odnosu na mehanizam njegovog antiepileptičnog dejstva kod drugog tipa napada, npr. lamotrigin (LTG) prevenira parcijalne napade uglavnom blokadom Na kanala, ali na osnovu aktuelnih saznanja, ovaj mehanizam ne može objasniti njegovu efikasnost kod apsansnih napada udruženih sa apsansnom epilepsijom detinjstva (1). S druge strane, nakon skoro četiri decenije kliničke upotrebe, još uvek postoje kontroverze o tome da li blokada Na kanala doprinosi dejstvu valproata (VPA) (2).

Voltažno zavisni Na kanali glavno su mesto dejstva za većinu AEL, s obzirom da su oni kručijalni u generisanju i propagaciji akcionog potencijala (3). Ovi kanali imaju više prolaze transmembranske domene, a subjedinice, sa kojima je kompleksirana najmanje jedna  $\beta$  subjedinica. Postoji 9 izoformi Na kanala u organizmu sisara, od kojih je čak 7 visoko

### Uvod

Shvatanja epilepsije i terapijski tretman epilepsije evoluirali su od čisto mehanističkog pristupa do vremena kada se dosta zna o patofiziološkoj osnovi ove bolesti, mehanizmima epileptogeneze, generalizaciji i propagaciji napada.

Danas se zna da je epilepsija intermitentna, paroksizmalna, iznenadna, kratkotrajna i iscrpljujuća izmena motorne aktivnosti, senzibiliteta, senzorijuma, ponašanja, emocija, svesti ili autonomnih funkcija, koja je uzrokovana abnormalnom hiper-sinhronom elektro-hemijskom hiperreaktivnošću grupe neurona (1).

U kliničku praksu uvedeno je više efikasnih antiepileptičnih lekova (AEL), a njihov mehanizam delovanja intenzivno je ispitivan.

Cilj ovog preglednog članka je da ukaže na neka razmatranja kako poznavanje patofizioloških mehanizma dejstva AEL mogu pomoći u predikciji kliničkog odgovora na AEL i ultimativno poboljšati lečenje epilepsije..

ekspimirano u nervnom sistemu (4). Antiepileptični lekovi (fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin i lamotrigin) se vezuju za Na kanale i stabilišu ih u inaktivnoj formi, čime preveniraju promene mirovnog membranskog potencijala (5).

Takođe, Ca kanali predstavljaju jedno od ciljnih mesta dejstva AEL, s obzirom su oni uključeni u regulaciju neuronske ekscitacije regulacijom homeostaze jona Ca na neuronskoj membrani ali i regulacijom oslobađanja neurotransmitera (6). U mozgu su ekspimirane 4 podklase ovih kanala, L, P/Q, N (visoko voltažno senzitivni) i T tip (nisko voltažno senzitivni, otvaraju se pri manjoj depolarizaciji). Gabapentin i pregabalin svoj efekat ostvaruju vezivanjem za  $\alpha 2\delta$  subjedinicu P/Q Ca kanala, čime ih modifikuju i stabilišu u inaktivnoj formi (7). Etosuksimid modulira T tip Ca kanala ostvarujući svoj antikonvulzivni efekat njihovom blokadom (8).

GABA je glavni inhibitorni neurotransmiter u mozgu, koji oslobođen u sinaptički prostor deluje posredstvom 2 tipa receptora, jonotropnih GABAa i metabotropnih GABAb (treći tip GABAc ekspimiran je u retini). Tako npr, benzodiazepini povećavaju afinitet GABAa receptora za GABA, topiramata takođe svoj efekat ostvaruje preko GABAa. Barbiturati su manje selektivni za GABAa receptore, oni svoj efekat ostvaruju produženjem vremena njegove aktivacije. Neki drugi AEL svoj efekat ostvaruju blokadom preuzimanja GABA od strane neurona i glije i blokadom njenog metabolisanja, tiagabin (TGB), vigabatrin (VGN).

S obzirom da su kalijumovi kanali uključeni u proces repolarizacije neurona, te da je njihova uloga značajna u održavanju mirovnog membranskog potencijala, neki od AEL, npr. fenitoin, svoj efekat ostvaruju i modulacijom aktivnosti K kanala.

HCN kanali, visoko ekspimirani u hipokampusu i talamusu, s obzirom da su propustljivi za jone Na i jone K, takođe su značajno target mesto za AEL. Posredstvom ovih receptora svoj mehanizam ostvaruju lamotrigin (parcijalni i apsansni napadi) i gabapentin. Blokada receptora glavnog ekscitatornog neurotransmitera glutamata u mozgu (NMDA; non NMDA, kainatnih i metabotropnih) je mesto dejstva felbamata, topiramata (9).

### **Mehanizam dejstva lekova i predikcija efekta AEL u kliničkim uslovima**

Eksperimentalni i klinički dokazi potvrđuju efikasnost lekova koji blokiraju naponske i „user-dependent“ Na kanale, u prevenciji parcijalnih napada, sa ili bez sekundarne generalizacije. Njihova efikasnost je potvrđena i u tretmanu primarno generalizovanih toničko-kloničkih napada (Tabela 2).

S druge strane, lekovi koji deluju potenciranjem GABA-ergičke inhibicije, VGN i TGB, takođe su efikasni u tretmanu parcijalnih napada, iako njihova potencijalna efikasnost kod primarno generalizovanih toničko-kloničkih napada nije adekvatno dokumentovana.

Iako mnogi AEL imaju efekte na Cav kanale, za većinu ovih supstanci doprinos ovog efekta u

ukupnoj kliničkoj efikasnosti nije još utvrđen u potpunosti. Postoje jasni dokazi da T tip Ca kanala igra ključnu ulogu u održavanju sinhronizovanog paroksizmalnog pražnjenja kroz talamo-kortikalne puteve i da su efikasni antiapsansni lekovi, koji blokiraju T tip kalcijumskih kanala u talamačkim neuronima.

Studije na animalnim modelima (10) ukazuju na visoku efikasnost antagonista GABAB receptora u terapiji apsansnih napada. Kako refraktarni apsansni napadi predstavljaju mali segment AEL tržišta, ova klasa supstanci nije ispitivana u kliničkim studijama (11).

Značajan je broj potencijalnih AEL koji su u fazi kliničkog testiranja i za koje se smatra da deluju primarnim mehanizmima različitim od onih iz tabele 1. Preliminarni dokazi dobijeni su procenom kliničke efikasnosti protiv parcijalnih napada za lekove koji deluju kao blokatori sinaptičkog vezikularnog proteina (SVA), kolapsin mediatornog proteina-2 (CRMP-2), selektivni antagonisti AMPA receptora ili lekova koji inhibiraju neuronsko pražnjenje putem povećanja provodljivosti K kroz kanale KCNQ2/3 i KCNQ3/5 (12).

Iako su neki od ovih lekova već uvedeni u kliničku praksu ili u fazama III pretkliničkih studija, još uvek je rano da se utvrdi korelacija između ovih mehanizama i profila kliničke efikasnosti kod različitih tipova napada.

### **Mehanizam dejstva AEL i njihova kombinacija**

Iako se većina osoba sa epilepsijom obično može lečiti jednim lekom, određen procenat zahteva politerapiju da bi se postigao najbolji klinički odgovor (13). Kombinacijom lekova sa različitim i potencijalno komplementarnim mehanizmom dejstva, trebalo bi postići veći klinički benefit u odnosu na kombinaciju lekova koji deluju istim primarnim mehanizmom.

U ekstenzivnom pregledu, koji se bavi ovom problematikom i koji je fokusiran na rezultate animalnih studija (14), zaključeno je da: 1) kombinacija blokatora Na kanala sa lekovima koji potenciraju GABAergičke efekte može imati prednosti; 2) kombinacija dva GABAergička leka ili kombinacija AMPA antagonista sa NMDA antagonistom može potencirati efikasnost ali smanjiti podnošljivost; 3) kombinacija dva blokatora Na kanala izgleda najmanje obećavajuća.

Međutim, zaključak je da nedostaju dokazi iz dobro kontrolisanih studija, te da je racionalni mehanicistički pristup u kombinovanoj terapiji teško izvodljiv zbog „nekompletnog poznavanja patofiziologije napada kao i tačnog mehanizma dejstva AEL“. Jasno je da sve kombinacije AEL nisu ekvivalentne po pitanju terapijskog benefita i profila podnošljivosti (15).

Neke studije sugerišu da kombinacija dva blokatora Na kanala, kao što su CBZ i OXC (16) ili CBZ i LTG (17) može rezultovati, u određenom procentu bolesnika, potenciranjem neželjenih efekata na centralni nervni sistem.

Tabela 1. Glavni mehanizmi dejstva AEL

## Prva generacija AEL

	Blokada naponskih Na <sup>+</sup> kanala	Povećanje nivoa GABA, u mozgu ili sinapsama	Selektivna potencijacija GABA-A posredovanog odgovora	Direktna fascilitacija i influksa Cl <sup>-</sup>	Blokada Ca <sup>2+</sup> kanala				Drugi mehanizmi
					N	L	T	P/Q	
BZD	-	-	+	-	-				-
CBZ	++	?	-	-		+			+
ETS	-	-	-	-			++		-
PB	-	+	+	+	-				+
PHT	+	-	-	-	?				+
VPA	?	+	?	-			+		++

## Druga generacija AEL

	Blokada naponskih Na <sup>+</sup> kanala	Povećanje nivoa GABA, u mozgu ili sinapsama	Selektivna potencijacija GABA-A posredovanog odgovora	Direktna fascilitacija i influksa Cl <sup>-</sup>	Blokada Ca <sup>2+</sup> kanala				Drugi mehanizmi
					N	L	T	P/Q	
FBM	++	+	+	-		+			+
GBP	?	+	-	-	++			++	+
LTG	+	+	-	-	++		++	++	+
LEV	-	?	+	-	+				++
OXC	++	?	-	-	+			+	+
PGB	-	-	-	-	++			++	?
TGB	-	++	-	-	-				-
TPM	++	+	+	-		+			+
VGB	-	++	-	-	-				+
ZNS	++	?	-	-	++		++	++	+

++ primarno dejstvo, + sekundarno dejstvo, - nije opisano dejstvo, ? kontroverzni podaci

Tabela 2. Spektr efikasnosti starih i novih AEL kod nekih glavnih tipova napada

	Parcijalni napadi (sa ili bez sekundarne generalizacije)	Primarno generalizovani toničko - klonički napadi	Absansni napadi	Mioklonički napadi/ trzajevi	Drop ataci	Infantilni spazmi
Prva generacija AEL						
BZD*	+	+	+	+	+	?
CBZ	+	+	A	A	- (?)	-
ETS	-	-	+	+	-	-
PB	+	+	A	+	+	-
PHT	+	+	A	A	+	-
VPA	+	+	+	+	+	+
Druga generacija AEL						
FBM	+	+	+(?)	+(?)	+	-
GBP	+	?	-	A	-	-
LTG**	+	+	+	- (?)	+	?
LEV	+	+(?)	?	+	?	?
OXC	+	+	A	A	- (?)	-
PGB	+	?	-	A (?)	-	-
TGB	+	?	A	A	- (?)	?
TPM	+	+	?	+	+	?
VGB	+	+	A	A	- (?)	+
ZNS	+	+	+(?)	+	?	?

\* Benzodijazepini mogu precipitirati toničke napade kod bolesnika sa Lennox-Gastaut sindromom.

\*\* Lamotrigin može pogoršati različite tipove napada kod bolesnika sa teškom miokloničkom epilepsijom + efikasnost, - bez efekta, ? nepoznato, A- agravacija

Tabela 3. Kombinacija AEL za koje postoje izveštaji o kliničkim prednostima.

Kombinacija lekova	Tip napada	Nivo dokaza
CBZ + VPA	Parcijalni napadi	Relativno dobro dokumentovano
VPA+ ETS	Absansi	Relativno dobro dokumentovano
VPA + LTG	Mnogi tipovi napada	Dobro dokumentovano
CBZ + VGB	Parcijalni napadi	Spekulativno
LTG + VGB	Parcijalni napadi	Kontroverzno
TGB + VGB	Parcijalni napadi	Anegdotski
LTG+ GBP	Parcijalni napadi	Anegdotski
LTG + TPM	Parcijalni napadi	Anegdotski

Tabela 4. Neželjeni efekti koji se mogu predvideti poznavanjem sporednih farmakoloških karakteristika individualnog AEL.

Lek	Farmakološke karakteristike	Neželjeni efekti
CBZ, OXC	Antidiuretski efekat	Hipo Na
TPM, ZNS	Inhibicija karbn anhidraze	Urolitijaza, parestezije
PB, PHT, CBZ (i mnogi drugi AEL)	Sniženje hema	Precipitacija ataka kod bolesnika sa intermitentnom porfirijom
VPA	Inhibicija glukuronil transveraze	Povećanje serumeske koncentracije LTG

Spisak skraćenica (Epilepsia 1993, 34(6): 1151)

Skraćenica	Naziv	Skraćenica	Naziv
AED	Antiepileptički lekovi	LZP	Lorazepam
AZM	Acetolozamid	MDL	Midazolam
BZD	Benzodijazepini	OCBZ	Okskarbazepin
CBZ	Karbamazepin	PB	Fenobarbiton
CLB	Klobazam	PGB	Pregabalin
CZP	Klonazepam	PHT	Fenitoin
DZP	Diazepam	PRM	Primidon
ESM	Etosuksimid	TGB	Tiagabin
FBM	Felbamat	TPM	Topiramamat
GBP	Gabapentin	VPA	Valproati
LEV	Levetiracetam	VGB	Vigabatrin
LCS	Lakozamid	ZNS	Zonisamid
LTG	Lamotrigin		

S druge strane, nedovoljno je dokaza u preporuci izbora individualne kombinacije lekova (18). Određena saopštenja su saglasna u preporuci da bi prilikom terapijskog tretmana trebalo izbegavati kombinacije AEL sa sličnim profilom neželjenih lekova (npr. barbiturati i benzodiazepini ili karbamazepin i fenitoin) i potencirati agense za koje je empirijski dokazano da imaju sinergičku efikasnost ili antagonistički profil neželjenih efekata.

Mnogi AEL su podložni značajnim farmakokinetkim interakcijama, nepovoljnim sa kliničkog aspekta i farmakodinamskim interakcijama (na mestu delovanja leka) koje, klinički, mogu biti kako neželjene tako i željene (19). U animalnim studijama je pokazano da VPA i LTG imaju sinergistički antikonvulzivni efekat, dok im je neurotoksički potencijal antagonizovan (20). Ovi nalazi potvrđeni su i u kliničkim studijama, kombinacija VPA i LTG je posebno efikasna u

kontroli parcijalnih ili generalizovanih napada, rezistentnih na maksimalno podnošljive doze svakog leka pojedinačno (21,22).

Ista kombinacija AEL je komplikovana farmakokinetkim interakcijama (19), koje, iz preliminarnih izveštaja, mogu biti udružene sa visokim teratogenim rizikom (23). Prevalenca teratogenosti kao posledica upotrebe AEL veća je u slučaju kombinacije VPA i CBZ (24). Više drugih kombinacija AEL udruženo je sa povoljnim farmakodinamskim interakcijama (Tabela 3), premda je nivo dokaza nizak.

#### Mehanizam dejstva AEL i predikcija neželjenih efekata

Jasnog profila neželjenih efekata uzrokovanih specifičnim mehanizmom dejstva svakog pojedinačnog AEL još uvek nema. Međutim, postoje

primeri pojave motorne nekoordinacije kod bolesnika koji koriste blokatore Na kanala, česta je pojava dodavanja na težini, sedacija i depresivno raspoloženje nakon primene lekova koji potenciraju efekte GABA i razvoj bihevioralnih poremećaja nakon upotrebe antagonista NMDA receptora.

Korisne predikcije o verovatnoći pojave određenih neželjenih efekata mogu se napraviti na osnovu informacija o sporednim farmakološkim dejstvima individualnog AEL. Npr. CBZ i OCBZ, u većem obimu, pokazuju antidiuretičke karakteristike, koje se klinički manifestuju vodeno sonim disbalansom i poremećajem osmolalитета kod bolesnika koji koriste ove lekove (25). Dodatni primeri su prikazani u Tabeli 4. Mehanizmi uključeni u antidiuretički efekat OCBZ su (26): 1) promene u senzitivnosti osmoreceptora, 2) direktna stimulacija oslobađanja ADH iz hipofize, 3) povećana osetljivost receptora bubrega za ADH, 4) direktni efekat (nezavisno od ADH) na ćelije distalnih tubula, 5) produženje poluživota ADH, putem smanjenja degradacije. Upotreba VPA, takođe, verovatno istim mehanizmima, ostvaruje svoj hiponatrijemijski efekat (27).

Klinički značajne farmakokinetičke interakcije lekova često su posledica indukcije ili inhibicije metaboličkih enzima jetre i drugih organa. Lekovi koji se metabolišu preko sistema citohrom P450, mogu provocirati napade.

Akutna intermitentna porfirija je AD bolest kod ljudi, koja se obično ispoljava pre puberteta. Osobe sa ovim oboljenjem su heterozigoti (imaju 50% normalne aktivnosti enzima). Posledica je nasledog parcijalnog deficita sintaze uroporfinogena I. U uslovima deficita ovog enzima, nagomilava se AmLev kiselina i porfobilinogen, a nedostaje HEM.

Na ovaj način, smanjenje bioraspoloživosti HEMA čini da lekovi i hormoni, za čije su metabolisanje potrebni proteini koji sadrže HEM (npr. citohrom P-450), provociraju akutna pogoršanja. Pojava napada tumači se: 1) povećanjem količine AmLev koja blokira GABA receptore, 2) sniženjem Hema koji utiče na neurotransmitere (triptofan- sero-tonin), 3) poremećajima elektrolita zbog povraćanja (28).

Kao što je u diskutovao u članku Patsalosa i Perucca (19) ovo je područje gde mehanicističke informacije imaju dokazanu veliku vrednost za bezbedniju upotrebu lekova u kliničkim uslovima.

### Zaključak

Za razliku od drugih terapijskih područja, epilepsija još uvek nije područje gde se terapijski algoritmi mogu dizajnirati putem patofiziološkog mehanicističkog pristupa. Malo je verovatno da će u bližoj budućnosti lekari imati preporuke da dati epileptički sindrom leče "blokatorom Na kanala", "antagonistom AMPA receptora", "blokatorom preuzimanja GABA", ili "kombinacijom blokatora Na kanala sa inhibitorom P glikoproteina"

Detaljnije razumevanje mehanizama koji stoje u osnovi dobrog ili lošeg individualnog terapijskog odgovora može biti od presudne pomoći u donošenju odluke o izboru odgovarajućeg AEL.

Kako preliminarni dokazi sugerišu da kod nekih bolesnika sa refraktornim oblikom epilepsije (29) uzrok može biti poremećaj na nivou jonskih kanala koji su neosetljivi na efekte leka ili, pak, genetski determinisana abnormalnost neke receptorske subjedinice, novi ciljni horizonti anti-epileptičnog tretmana mogli bi biti disfunkcionalni jonski kanali.

## References

1. Holmes GL, Frank LM, Sheth RD, Philbrook B, Wooten JD, Vuong A, Kerls S, Hammer AE, Messenheimer J. Lamotrigine monotherapy for newly diagnosed typical absence seizures in children. *Epilepsy Res* 2008; 82(2-3): 124-32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Loscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002; 16(10): 669-94. [[PubMed](#)]
3. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000; 26(1): 13-25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* 2005; 115(8): 2010-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Kuo CC. A common anticonvulsant binding site for phenytoin, carbamazepine, and lamotrigine in neuronal Na<sup>+</sup> channels. *Mol Pharmacol* 1998; 54(4): 712-21. [[PubMed](#)]
6. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16: 521-55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca<sup>2+</sup> channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28(2): 75-82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Gomora JC, Daud AN, Weiergraber M, Perez-Reyes E. Block of cloned human T-type calcium channels by succinimide antiepileptic drugs. *Mol Pharmacol* 2001; 60(5): 1121-32. [[PubMed](#)]
9. Angehagen M, Ben-Menachem E, Shank R, Ronnback L, Hansson E. Topiramate modulation of kainate-induced calcium currents is inversely related to channel phosphorylation level. *J Neurochem* 2004; 88(2): 320-5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Marrosu F, Santoni F, Fà M, Puligheddu M, Barberini L, Genugu F et al. Beta and gamma range EEG power-spectrum correlation with spiking discharges in DBA/2J mice absence model: role of GABA receptors. *Epilepsia* 2006; 47(3): 489-94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Bowery NG. GABAB receptor: a site of therapeutic benefit. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6(1): 37-43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). *Epilepsy Res* 2009; 83(1): 1-43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: Substitution or add-on? *Seizure* 2000; 9: 464-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41(11): 1364-74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Perucca E. Current trends in antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 4): 41-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(12): 1597-607. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Besag FM, Berry DJ, Pool F, Newbery JE, Subel B. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia* 1998; 39(2): 183-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Perucca E. Pharmacological principles as a basis for polytherapy. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; 162: 31-4. [[PubMed](#)]
19. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2(6): 347-56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Cuadrado A, de las Cuevas I, Valdizan EM, Armijo JA. Synergistic interaction between valproate and lamotrigine against seizures induced by 4-aminopyridine and pentylenetetrazole in mice. *Eur J Pharmacol* 2002; 453(1): 43-52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Brodie MJ, Yuen AWC. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate. 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997; 26(3): 423-32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999; 40(8): 1141-6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Tennis P, Eldridge RR; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002; 43(10): 1161-7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Seizure* 2008; 17(2): 166-71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Wellington K, Goa K. Oxcarbazepine. An update of its efficacy in the management of epilepsy. *CNS Drugs* 2001; 15(2): 137-63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994; 35(1): 181-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Beers E, Van Puijenbroek EP, Bartelink IH, Carolien MJ, Van der L, Jansen Paul AF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic acid: four case reports from the Netherlands and a case/non-case analysis of vigibase. *Drug Saf* 2010; 33(1): 47-55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Dhanpat KK, Mahender P, Sanjay KK, Arvind V, Abhishek K, Dinesh B, et al. Acute intermittent porphyria presenting with neurological emergency. review of six cases. *Neurol India* 2007; 55(4): 413-5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Remy S, Gabriel S, Urban BW, Dietrich D, Lehmann TN, Elger CE, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 53(4): 469-79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## **PATHOPHYSIOLOGICAL OR EMPIRICAL APPROACH TO THE PHARMACOTHERAPY OF EPILEPSY?**

*Srdjan Ljubisavljević, Mirjana Spasić, Vladmila Bojanić and Stevo Lukić*

The knowledge of etiopathogenesis of epilepsy and the therapeutic treatment of this disease has evolved from the mechanistic approach to the time when a lot is known about the pathophysiological basis of this disease, the mechanisms of epileptogenesis and the propagation of seizures.

The aim of this review article is to point to some analyses about the ways the understanding of the mechanisms of action of antiepileptic drugs (AEDs) can help with the prediction of the clinical response to AEDs, and, therefore, ultimately improve the treatment of epilepsy.

In contrast to other therapeutic areas, epilepsy is still an area where therapeutic algorithms cannot be designed through pathophysiological mechanistic approach. It is very unlikely that in the near future doctors will be advised to treat the given epileptic syndrome with a "sodium channel blocker", "AMPA receptor antagonist", "GABA transmission blocker", or the "combination of sodium channel blocker and P glycoprotein inhibitor".

Preliminary evidence suggest that, when it comes to patients with refractory epilepsy, the cause can be a disorder at the level of ionic channels which are insensible to the effects of the medication used, or the genetically determined abnormality of a receptor subunit. According to this evidence, dysfunctional ionic channels may be the new target of antiepileptic treatments. *Acta Medica Medianae 2012; 51(1):59-65.*

**Key words:** *epilepsy, epileptogenesis, antiepileptic therapy*