

Ezogabina, Retigabina, Potiga, Trobalt

Pomysł:

Aby zapewnić poprawne funkcjonowanie oraz prawidłowe przekazywanie informacji, do komórek nerwowych muszą docierać liczne sygnały. Większą część z nich można podzielić na dwa rodzaje: ekscytujące (aktywujące) oraz inhibitujące (dezaktywujące). Przykładami mediatorów sygnałów aktywujących są na przykład receptory glutaminowe (AMPA - receptor α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy, NMDA - receptor *N*-metylo-D-asparaginowy, kainianowe), kanały sodowe i wapniowe. Do sygnałów inhibitujących zaliczają się z kolei te przekazywane przez kanały potasowe, receptory glicynowe i GABAergiczne (GABA - Kwas γ -aminomasłowy). Potocznie mówiąc, sygnały ekscytujące powodują, że neuron jest bardziej skłonny wytworzyć tak zwany potencjał akcyjny (który jest przekazywany wzdłuż aksonu za pomocą kanałów sodowych bramkowanego potencjałem). Sygnały inhibitujące działają odwrotnie: sprawiają, że neuron jest 'spokojniejszy' i szanse na wytworzenie potencjału akcyjnego są mniejsze. Sprawą kluczową jest odpowiednia równowaga pomiędzy oboma typami sygnałów. Bez ekscytacji neurony nie przekazywałyby sygnałów w ogóle. Z kolei brak odpowiednich mechanizmów inhibitujących sprawiłby, że komórki byłyby nadmiernie aktywne. Nadmierna ekscytacja może doprowadzić do zaburzeń w równowadze jonowej i ostatecznie wywołać śmierć neuronów. Zjawisko toksyczności komórek wskutek nadmiernej ekscytacji nazywamy ekscytotoksycznością¹.

Jest dużo dowodów na zachodzenie procesu ekscytotoksyczności u osób cierpiących na SLA (stwardnienie zanikowe boczne - *sclerosis lateralis amyotrophica*). Mechanizm ten uważany jest za jedną z przyczyn obumierania neuronów w SLA²⁻⁸. Za głównych winowajców procesów ekscytotoksyczności w motoneuronach uważa się receptory glutaminowe (AMPA i NMDA) oraz związany z ich nadmierną aktywacją wpływ jonów wapniowych do wnętrza komórek^{6,9-12}.

Mechanizm działania:

Ezogabina (produkowana przez firmę Glaxo Smith Kline) jest lekiem używanym zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych do leczenia pacjentów chorujących na lekooporną epilepsję¹³. Lek oddziałuje z kilkoma receptorami i kanałami błonowymi. Ezogabina słabo blokuje kanały sodowe, jednak głównym mechanizmem jej działania jest aktywacja kanałów i receptorów odpowiedzialnych za przeciwdziałanie ekscytowalności komórek nerwowych. Ma ona na przykład możliwość aktywacji kanałów potasowych KCNQ (jednak bez efektu na kanały KCQN występujące w sercu). Dodatkowo lek ten oddziałuje z receptorami GABA_A, zwiększając przepływ jonów chloru przez ten receptor^{7,14-16}. Oba mechanizmy przeciwdziałają ekscytowalności komórek nerwowych.

Próby kliniczne:

Jak wiele leków, Ezogabina wywołuje serię efektów ubocznych, które zostały opisane w czasie prób klinicznych, głównie dotyczących chorych na epilepsję. Należą do nich między innymi zatrzymywanie moczu i zakażenia dróg moczowych, dezorientacja, halucynacje, zaburzenia psychiatryczne, zawroty głowy, senność, ataksja, nieostre widzenie, a także zaburzenia pracy wątroby¹⁷⁻²¹. Dodatkowo w 2013 roku amerykańska FDA (Food and Drug Administration - Agencja Żywności i Leków) zamieściła ostrzeżenie, że lek może powodować dyskoloryzację skóry i nieprawidłowości na siatkówce oka²².

W Stanach Zjednoczonych Ameryki trwa próba kliniczna z Ezogabiną z udziałem pacjentów cierpiących na SLA. Planuje się przebadanie prawie 200 osób, które mają przyjmować 600 lub 900 mg/dzień Ezogabiny lub placebo. Obecnie trwa rekrutacja chętnych do wzięcia udziału w badaniu (stan na lipiec 2016 roku). Link do strony zawierającej więcej informacji znajduje się poniżej²³.

Inna próba na pacjentach z SLA odbywa się również w Holandii. Wedle dostępnych informacji to badanie kliniczne miało się rozpocząć w sierpniu 2015 roku. Pacjenci, którzy wezmą w nim udział, będą przyjmować 300 mg leku na dobę²⁴.

Próba kliniczna z Ezogabiną (strona w języku angielskim):

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02450552?term=ezogabine+als&rank=1>

Bibliografia:

1. Eric Kandel, James Schwartz & Thomas Jessell. *Principles of Neural Science*. (McGraw-Hill Medical, 2000).
2. Bae, J. S., Simon, N. G., Menon, P., Vucic, S. & Kiernan, M. C. The Puzzling Case of Hyperexcitability in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Clin. Neurol. Seoul Korea* **9**, 65–74 (2013).
3. Brockington, A. *et al.* Unravelling the enigma of selective vulnerability in neurodegeneration: motor neurons resistant to degeneration in ALS show distinct gene expression characteristics and decreased susceptibility to excitotoxicity. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **125**, 95–109 (2013).
4. Foran, E. & Trotti, D. Glutamate Transporters and the Excitotoxic Path to Motor Neuron Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Antioxid. Redox Signal.* **11**, 1587–1602 (2009).
5. Lewerenz, J. & Maher, P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases—What is the Evidence? *Front. Neurosci.* **9**, (2015).
6. Turner, M. R. *et al.* Mechanisms, models and biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **14**, 19–32 (2013).
7. Wainger, B. J. *et al.* Intrinsic Membrane Hyperexcitability of ALS Patient-Derived Motor Neurons. *Cell Rep.* **7**, 1–11 (2014).
8. Zarei, S. *et al.* A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.* **6**, (2015).
9. Blasco, H., Mavel, S., Corcia, P. & Gordon, P. H. The glutamate hypothesis in ALS: pathophysiology and drug development. *Curr. Med. Chem.* **21**, 3551–3575 (2014).
10. Choi, D. W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* **1**, 623–634 (1988).
11. Clapham, D. E. Calcium signaling. *Cell* **131**, 1047–1058 (2007).
12. Zarei, S. *et al.* A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.* **6**, (2015).
13. Ishihara, L., Lewis, A., Kolli, S. & Brickel, N. European Survey of Prescriber Understanding of Risks Associated with Retigabine. *Drugs - Real World Outcomes* **2**, 345–353 (2015).

14. Armijo, J. A. *et al.* Ion channels and epilepsy. *Curr. Pharm. Des.* **11**, 1975–2003 (2005).
15. Luszczycki, J. J. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol. Rep. PR* **61**, 197–216 (2009).
16. Otto, J. F., Kimball, M. M. & Wilcox, K. S. Effects of the anticonvulsant retigabine on cultured cortical neurons: changes in electroresponsive properties and synaptic transmission. *Mol. Pharmacol.* **61**, 921–927 (2002).
17. Brickel, N., Gandhi, P., VanLandingham, K., Hammond, J. & DeRossett, S. The urinary safety profile and secondary renal effects of retigabine (ezogabine): a first-in-class antiepileptic drug that targets KCNQ (K(v)7) potassium channels. *Epilepsia* **53**, 606–612 (2012).
18. Brodie, M. J. *et al.* Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* **75**, 1817–1824 (2010).
19. French, J. A. *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* **76**, 1555–1563 (2011).
20. Harris, J. A. & Murphy, J. A. Retigabine (ezogabine) as add-on therapy for partial-onset seizures: an update for clinicians. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **2**, 371–376 (2011).
21. Porter, R. J. *et al.* Retigabine as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures: integrated analysis of three pivotal controlled trials. *Epilepsy Res.* **101**, 103–112 (2012).
22. <http://www.fda.gov/>.
23. <https://clinicaltrials.gov>.
24. <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.