

## Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań

### *Pharmacoresistant epilepsy – epidemiology and current studies*

Krystyna Pierzchała

Katedra i Klinika Neurologii w Zabrz, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 3: 285–290

#### Streszczenie

W ostatnich latach zainteresowania epileptologią zogniskowały się na wyjaśnianiu przyczyny i patomechanizmu oporności na leczenie w padaczce. Oporność na leczenie dotyczy ok. 30% chorych na padaczkę, przeważnie płata skroniowego ze stwardnieniem hipokampa, często rozwija się na tle organicznego uszkodzenia mózgu – statycznego lub dynamicznego. Powoduje morfologiczne zmiany tkanki nerwowej oraz następstwa kliniczno-psychologiczne prowadzące do postępującej dysfunkcji intelektualnej i społecznej oraz wzrostu wskaźnika śmiertelności.

Oporność na leczenie dotyczy wielu leków przeciwdrgawkowych o różnym mechanizmie działania i różnych chorych z tą samą postacią padaczki, dlatego podjęto badania nad uwarunkowaniami genetycznymi. Dotychczas przeprowadzono różnokierunkowe badania, w których oceniano znaczenie polimorfizmu genu interleukiny IL-1 $\beta$ , prodynorfiny, receptora GABA, allele APOE $\Sigma$ 4. W wielu badaniach oceniano polimorfizm genów dla białek transportujących (ABCB<sub>1</sub>, RLIP76/RALBP<sub>1</sub>), genetycznie modyfikowanych zmian receptorów w układzie aktywującym lub hamującym (SCN1A – kanały sodowe, KV<sub>7</sub> – kanały potasowe) i polimorfizm genów dla enzymów metabolizujących leki (UG T1 A1\*28).

**Słowa kluczowe:** padaczka, epidemiologia, czynniki prognostyczne, genetyka lekooporności.

#### Abstract

In the last years interest in epileptology has focused on determining the cause and pathomechanism of pharmacoresistance in epilepsy. According to epidemiology, the problem of pharmacoresistance concerns about 30% of patients suffering from epilepsy, mainly temporal epilepsy coexisting with hippocampal sclerosis. Drug-resistant epilepsy is frequently based on static or dynamic organic brain damage. Furthermore, those morphological changes and related clinical/psychological dysfunctions lead to intellectual and social consequences as well as to an increase of the mortality rate.

Pharmacoresistant epilepsy afflicts various patients with the same form of epilepsy and concerns many antiepileptic drugs with different mechanisms of action. Thus, the genetic conditioning of this state was considered. So far, the multidirectional investigations have proved the importance of interleukin IL-1 $\beta$  gene polymorphism, prodynorphin, GABA receptors and the APOE $\Sigma$ 4 allele in pharmacoresistant epilepsy. Moreover, further factors such as transport protein gene polymorphism (ABCB<sub>1</sub>, RLIP76/RALBP<sub>1</sub>), genetically modifying receptor changes within the activating/inhibiting system (SCN1A – sodium channels, KV<sub>7</sub> – potassium channels) and drug metabolizing enzyme gene polymorphism (UG T1 A1\*28) are also considered important.

**Key words:** epilepsy, epidemiology, prognostic factors, genetics of pharmacoresistance.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krystyna Pierzchała, Katedra i Klinika Neurologii w Zabrz, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, tel.: +48 32 271 09 75, faks: +48 32 271 30 18, e-mail: neurozab@sum.edu.pl

Pracę otrzymano: 2.07.2009; przyjęto do druku: 22.04.2010

Padaczka niepoddająca się leczeniu od lat jest w centrum zainteresowania naukowców zajmujących się badaniami podstawowymi w epileptologii. Przebieg padaczki jest różny, obserwuje się remisje, nawroty lub brak efektywności leczenia. Prowadzone od kilkudziesięciu lat badania epidemiologiczne wykazały remisję u ok. 30% chorych na padaczkę, którzy nigdy nie byli leczeni. Remisja padaczki dotyczy przede wszystkim padaczek łagodnych, np. łagodnej padaczki noworodków czy łagodnej padaczki potylicznej [1–3].

Według Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (*International League Against Epilepsy* – ILAE) remisja oznacza co najmniej 5 lat wolnych od napadów po rozpoczęciu leczenia [4].

Dla niepomyślnego przebiegu choroby, w którym nie uzyskuje się oczekiwanego efektu leczenia, przyjęto określenie padaczki odpornej na leczenie. Definicji oporności na leczenie jest wiele. Przeprowadzona przez Berg i Kelly'ego analiza 6 różnych opublikowanych definicji nie wyróżnia żadnej z nich, podkreślając ich duże podobieństwo, przy jednoczesnym braku pełnej zgodności [5].

W 2003 r. ILAE zdefiniowała padaczkę oporną na leczenie jako padaczkę przewlekłą z brakiem remisji napadów mimo poprawnego rozpoznania, właściwego doboru leku, maksymalnej jego dawki oraz stosowania się przez chorego do zaleceń lekarza dotyczących przyjmowania leków (*compliance*) [4]. Większość badaczy uważa, że 30% chorych nie uzyskuje remisji po 5 latach leczenia. Jak wynika z prowadzonych obserwacji, problem oporności na leczenie przeważa u mężczyzn w 3.–4. dekadzie życia oraz w padaczce płata skroniowego [6].

Przyczyną nieefektywnego leczenia może być źle dobrany lek, jego niewłaściwa dawka lub nietolerancja. Do braku efektywności leczenia przyczyniają się ponadto interakcje lekowe, a także błędne rozpoznanie. Według Löschera należy uwzględnić również pomyłki diagnostyczne, które w 30% dotyczą nierozpoznania napadów psychogennych [8].

Wśród organicznych przyczyn oporności na leczenie wymienia się ogniskowe lub rozlane uszkodzenie mózgu, które może mieć charakter statyczny (np. dysplazje korowe) lub dynamiczny (postępujące encefalopatie, np. zespół Rasmussena) [9,10].

Określono również czynniki rokownicze dla rozwoju oporności na leczenie, którymi są: ognisko padaczkorodne zlokalizowane w skroni ze współistnieniem stwardnienia hipokampa, wczesny początek różnego typu napadów padaczkowych, duża częstość napadów przed podjęciem leczenia oraz nieskuteczność pierwszego leku przeciwdrgawkowego [7,11].

Opisano morfologiczne następstwa oporności leku, którymi są: reorganizacja synaps, wytworzenie się nowych wypustek dendrytycznych, proliferacja gleju oraz śmierć neuronów [12].

Oporność na leczenie powoduje określone następstwa kliniczno-psychologiczne dotkniętych nią chorych. Jest to postępująca dysfunkcja i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych [6,13].

Badania epidemiologiczne wskazują na wyższe wskaźniki umieralności [nagły niespodziewany zgon w przebiegu padaczki (*sudden unexpected death in epilepsy* – SUDEP) = 4,69] w tej grupie w porównaniu z pozostałymi chorymi na padaczkę [13,14]. Standaryzowany wskaźnik umieralności w padaczce odnotowany w 1974 r. dla populacji Warszawy przez Zielińskiego wynosił 1,8 [1]. Według Nashef i wsp. wśród chorych na padaczkę oporną na leczenie umieralność jest większa niż w populacji ogólnej [14].

Powyższe dane wzbudziły szczególną uwagę epileptologów i stanowiły asumpt do różnokierunkowych badań. Przestankami do badań genetycznych w padaczce odpornej na leczenie były obserwacje o braku efektywności terapeutycznej wielu leków o różnym mechanizmie działania u różnych chorych z tą samą postacią padaczki.

Sugerowało to zmienność fenotypową oporności na leczenie. Prowadzone badania skoncentrowały się na padaczce płata skroniowego, ponieważ w jej wypadku najczęściej nie uzyskiwano wystarczającej skuteczności leczenia, a także obserwowano występowanie rodzinne.

W pierwszych publikacjach opisano badania nad znaczeniem polimorfizmu genu interleukiny 1 $\beta$  dla wystąpienia oporności. Autorzy postawili tezę, że ta cytokina prozapalna może indukować wystąpienie padaczki płata skroniowego ze stwardnieniem hipokampa, która to postać padaczki występuje rodzinnie.

Kanemoto i wsp. w 2003 r. na podstawie przeprowadzonych badań u 66 chorych na padaczkę płata skroniowego ze stwardnieniem hipokampa i 64 chorych na padaczkę płata skroniowego oraz 89 chorych na padaczkę ogniskową o innej lokalizacji stwierdzili, że allel IL-1 $\beta$  511T występuje częściej u chorych na padaczkę płata skroniowego ze stwardnieniem hipokampa [15]. Inne badania przeprowadzone wśród 61 chorych na padaczkę rekrutujących się z populacji europejskiej nie potwierdziły tej tezy [16].

Równolegle prowadzono badania nad znaczeniem allela APOE $\epsilon$ 4 (allel genu apolipoproteiny APOE) dla wystąpienia padaczki płata skroniowego, zakładając, że

APOE $\epsilon$ 4 ma związek z zanikiem mózgu, w tym hipokampa, co towarzyszy padaczce płata skroniowego.

Po analizie wyników badań 43 chorych okazało się, że dystrybucja alleli *APOE* była normalna, natomiast obecność APOE $\epsilon$ 4 wiązała się z krótszym ( $5 \pm 5$  lat) okresem utajenia padaczki niż brak tego allela ( $15 \pm 20$  lat utajenia) [17]. Tezy tej nie potwierdzili w swoich badaniach Bluemcke i wsp. [18].

Stögmänn i wsp. oceniali gen prodynorfiny, białka będącego prekursorem peptydów opioidowych tłumiących pogotowie drgawkowe. Wśród chorych na padaczkę płata skroniowego wywodzących się z populacji europejskiej stwierdzili funkcjonalny polimorfizm tego genu [19].

Wychodząc z założenia, że dysfunkcja receptorów  $\beta$  kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego ma znaczenie w padaczce płata skroniowego [20], Gambardella i wsp. przeprowadzili badania genotypowe 141 chorych na padaczkę płata skroniowego i 372 osób z grupy kontrolnej zgodnych pod względem wieku i płci. Wśród chorych na padaczkę płata skroniowego zaobserwowali częstsze (17%) niż w grupie kontrolnej (0,5%) występowanie genotypu A/G ( $p < 0,0001$ ). U chorych z allelem A występowało ponadto większe ryzyko rozwoju padaczki płata skroniowego odpornej na leczenie. Autorzy wysnuli wniosek, że polimorfizm (G 1465A) receptora GABA (B1) łączy się z podatnością na padaczkę płata skroniowego i wpływa na ciężkość przebiegu choroby [21]. Inni autorzy tej tezy nie potwierdzili, wskazując, iż na uzyskane przez nich odmienne wyniki badań mogą mieć wpływ różne czynniki, m.in.: dobór grupy kontrolnej, jej wielkość i charakterystyka oraz możliwość współdziałania czynnika genetycznego i środowiskowego mogące wpływać osłaniająco lub usposabiająco na wystąpienie padaczki u chorych z obecnością G 1465A w eksonie 7 genu receptora GABA (B1) [22,23].

Badania nad znaczeniem genu *PRNP* (białka komórkowego prionu) dla białka PrP (białkowa cząsteczka informacyjna) w rozwoju odpornej na leczenie padaczki przyśrodkowej części płata skroniowego ze stwardnieniem hipokampa przeprowadzili Walz i wsp. W grupie 100 chorych i 180 osób zdrowych dobranych pod względem płci, wieku i rasy stwierdzili, że allel asn171ser genu występuje z wysoką częstością w odpornej na leczenie padaczce przyśrodkowej części płata skroniowego ze stwardnieniem hipokampa i wpływa na przebieg choroby, powodując obecność przetrwałych napadów po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym. Według autorów, powyższe obserwacje mogą sugerować udział wariantu *PRNP* (allela asn171ser) w epi-

leptogenezie padaczki przyśrodkowej części płata skroniowego ze stwardnieniem hipokampa [24].

Kilka kolejnych badań genetycznych dotyczyło hipotezy zaburzonego transportu, a tym samym dostępności leku przeciwdrgawkowego do OUN. Większość leków przeciwpadaczkowych to substancje lipofilne i teoretycznie substraty dla ATP-zależnego transportera *ABCB1*, nazywanego również glikoproteiną P lub MDR1.

Wobec tego uznano, że gen *ABCB1* jest ważny w kreowaniu odpowiedzi na lek przeciwpadaczkowy [11,25].

Obecność glikoproteiny P wykryto w komórkach śródbłonna bariery krew–mózg, neuronach i komórkach glejowych obszaru drgawkowego. Jej obecność ogranicza dostęp leków przeciwdrgawkowych do miejsca działania [25–30]. Wniosek taki wysnuto wobec wykrycia zwiększonej ekspresji tego transportera, warunkującego napływ do komórki leków w obrębie ognisk padaczkowych u chorych z opornością na leczenie [30,31]. Siddiqui i wsp. w swoim badaniu poddali ocenie genotyp 200 chorych na padaczkę oporną na leczenie i 115 z dobrą odpowiedzią na leki oraz 200 osób niechorujących na padaczkę. Stwierdzili, że genotyp *ABCB1* 3435c częściej niż genotyp TT ( $p = 0,006$ ) występuje u chorych z opornością na leczenie [32]. Podobnie Soranzo i wsp. na podstawie swojej analizy opisali 6 haplotypów, z których *ABCB1* 3435C>T jest w populacji europejskiej najsilniej związany z opornością na leczenie w padaczce [33]. Tezy tej nie potwierdzili Tan i wsp. [34] po zbadaniu genotypu 401 chorych opornych na leczenie i 208 z dobrą odpowiedzią na terapię. Analiza podgrup nie wykazała różnic w genotypie osób z dobrą reakcją lub brakiem reakcji na leczenie. Obecność stwardnienia hipokampa w porównaniu z chorymi z padaczką płata skroniowego bez stwardnienia hipokampa była natomiast związana z allelem T. Autorzy krytycznie odnoszą się do tego wyniku, odmiennego od dotychczasowych, wskazując na konieczność badań na liczniejszych grupach chorych [34].

Siddiqui i wsp. uważają, że polimorfizm genu promotora i aktywność transkrypcyjna może ulec zmianie w następstwie napadów drgawkowych, prowadząc do aktywizacji fenotypu [32].

Awasthi i wsp. na podstawie badań wykazali, że istotną rolę w transporcie leków przeciwpadaczkowych odgrywa glikoproteina RLIP76/RALBP1, która również jest włączona w ograniczanie napływu leków przeciwpadaczkowych do tkanki nerwowej i prowadzi do oporności na leczenie [35]. Stwierdzona duża ekspresja białek transportujących zarówno w hipokampie, jak i w rejonie okołohipokampalnym u chorych z padaczką

oporną na leczenie prowadziła do małego stężenia leku w komórce nerwowej [36]. W eksperymencie na zwierzętach podanie leku przeciwpadaczkowego z inhibitorem glikoproteiny P (tariquidar) skutkowało poprawą kontroli napadów [37]. Wskazuje to kierunek prób, jakie można by podjąć w odniesieniu do chorych z padaczką oporną na leczenie.

Śródoperacyjnie przeprowadzone badania z użyciem mikrodializ wskazują na różną wartość stężenia leków przeciwpadaczkowych w przestrzeni międzykomórkowej, a także ich wyraźnie mniejsze stężenie w porównaniu z surowicą [38], co sugeruje różnorodność mechanizmów uczestniczących w transporcie leków i ich dystrybucji w mózgu i stanowi o trudności tego problemu [39].

Kolejny kierunek badań w padaczce odpornej na leczenie to ocena aktywności kanałów jonowych regulujących pobudzenie i hamowanie neuronów. Za oporność na leczenie może odpowiadać zmiana funkcjonalna różnego typu kanałów jonowych w mózgu. Remy i wsp. wykazali, że polimorfizm genu dla kanału sodowego prowadzi do zależnej od dawki zmiany odpowiedzi na lek blokujący ten kanał [40]. Funkcjonalny polimorfizm genu SCN1A, prowadząc do dysfunkcji kanału sodowego, przyczynia się prawdopodobnie do zmiany odpowiedzi na karbamazepinę i fenytoinę [41]. Podobnie upatruje się możliwości wpływu farmakologicznej aktywacji kanałów potasowych z rodziny KV<sub>7</sub> na wygaszanie drgawek.

Eksperymentalne obserwacje nad działaniem retigabiny wykazały jej aktywność w blokowaniu napadów częściowych, również opornych na leczenie. Retigabina okazała się dotychczas jedynym środkiem przeciwdrgawkowym, który bezpośrednio aktywuje otwarcie kanałów KCNQ (KV<sub>7</sub>) i wydaje się, że jest to nowa możliwość leczenia przeciwdrgawkowego. W obserwacji French i wsp. retigabina podana w dawce 900 mg/dobę zredukowała w ponad 50% drgawki u prawie połowy leczonych, a u 6% poprawa utrzymywała się przez 12 miesięcy [41].

Kolejny kierunek badań w farmakogenetyce to poszukiwanie genów, od których zależy funkcja enzymów metabolizujących leki przeciwpadaczkowe. Większość leków jest metabolizowanych przez rodzinę enzymów cytochromu P450. Wśród 18 zidentyfikowanych rodzin CYP najbardziej różnorodna jest rodzina CYP2 odpowiedzialna za pierwszą fazę metabolizmu cząsteczek egzogennych. Do tej rodziny należy wiele różnych enzymów metabolizujących leki, kodowanych przez geny polimorficzne, wśród których istotne dla konsekwencji

klinicznych są CYP2 C9, CYP2 C19 i CYP2 D6. Zaobserwowano zmienną częstość występowania wariantów genetycznych CYP odpowiedzialnych za specyficzną aktywność enzymów metabolizujących leki w obrębie różnych populacji zamieszkujących różne rejony geograficzne świata.

Metabolizm i eliminacja leków (również przeciwpadaczkowych) odbywa się w drodze reakcji utleniania katalizowanych przez różne enzymy cytochromu P450 oraz glukuronidacji, dla przebiegu której znaczenie mają enzymy CYP2 C9 i CYP2 C19 [42]. Genetyczny polimorfizm tych enzymów wpływa na wielkość i dynamikę metabolizmu, prowadząc do różnej wrażliwości na ich dawkę, ciężkich reakcji idiosynkrazji lub objawów toksycznych. Aktualne dane dotyczące zależności pomiędzy podłożem genetycznym a metabolizmem leków przeciwpadaczkowych pochodzą głównie z obserwacji klinicznych często niewielkich grup chorych (< 1%), u których kliniczne monitorowanie zmian jest krótkotrwałe ze względu na szybkie zmniejszanie dawki lub zmianę na lek, który nie jest metabolizowany w wątrobie. Stanowi to istotną trudność w ocenie wpływu odmienności genetycznych na metabolizm leków przeciwpadaczkowych [43,44].

Większość leków podlega glukuronidacji przez różne postacie glukuronosyltransferazy. Zaobserwowano, że polimorfizm w rejonie promotora dla glukuronosyltransferazy (UG T1 A1\*28) prowadzi do zmniejszenia ekspresji enzymu i jest związany z występowaniem zespołu Gilberta [42,43]. Kolejne badania wskazują, że w populacji Azjatów i Chińczyków istnieje związek genów kontrolujących reakcje immunologiczno-zapalne (HLA – B1502) z występowaniem zespołu Stevensa-Johnsona [45].

Wraz ze zwiększającą się liczbą leków przeciwdrgawkowych, a jednocześnie brakiem ich pewnej skuteczności powstaje pytanie, czy rozpoznanie genetycznych uwarunkowań farmakokinetyki leków i wrażliwości receptorowej w celu ich działania umożliwi pewny dobór leku dla poszczególnych chorych na padaczkę.

Genotypowanie być może pozwoli właściwie przewidzieć efekty stosowanej dawki leku, dobrać dawkę początkową i uniknąć efektów ubocznych terapii. Pewnego związku genetycznego oraz pewnych markerów oporności na leczenie dotychczas nie ustalono.

Dopuszcza się możliwość modyfikującego wpływu czynników środowiskowych na indukcję procesu oporności. Jednocześnie wyniki przeprowadzonych badań dają nadzieję na rozwój nowych kierunków farmakologii padaczki.

## Oświadczenie

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Zieliński J.J. Epilepsy and mortality rate and causes of death. *Epilepsia* 1974; 15: 191-201.
- Berg A.T. Understanding the delay before epilepsy surgery: who develops intractable focal epilepsy and when? *CNS Spectr* 2004; 9: 136-144.
- Cockerell O.C., Johnson A., Sander J.W. i wsp. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995; 346: 140-144.
- Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-596.
- Berg A.T., Kelly M.M. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006; 47: 431-436.
- Keranen T., Riekkinen P. Severe epilepsy: diagnostic and epidemiological aspects. *Acta Neurol Scand* 1998; 117: 7-14.
- Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319.
- Löscher W., Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1253-1284.
- Kuzniecky R., Murro A., King D. i wsp. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* 1993; 43: 681-687.
- Semah F., Picot M.C., Adam C. i wsp. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256-1262.
- Kwan P., Brodie M.J. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 224-235.
- Regesta G., Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res* 1999; 34: 109-122.
- Sperling M.R. The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS Spectr* 2004; 9: 98-101, 106-109.
- Nashef L., Sander J.W. Sudden unexpected death in epilepsy – where are we now? *Seizure* 1996; 5: 235-238.
- Kanemoto K., Kawasaki J., Yuasa S. i wsp. Increased frequency of interleukin 1 $\beta$ -511T allele in temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia* 2003; 44: 796-799.
- Buono R.J., Ferraro T.N., O'Connor M.J. i wsp. Lack of association between an interleukin Beta (1L-1 $\beta$ ) Gene variation and refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 782-784.
- Briellmann R.S., Toru-Broers Y., Busuttill B.E. i wsp. APOE $\Sigma$ 4 genotype is associated with an earlier onset of chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 435-437.
- Bluemcke J., Brockhaus A., Scheiwe C. i wsp. The apolipoprotein epsilon 4 allele is not associated with early onset temporal lobe epilepsy. *Neuroreport* 1997; 8: 1235-1237.
- Stögmann E., Zimprich A., Baumgartner C. i wsp. A functional polymorphism in the prodynorphin gene promoter is associated with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 51: 260-263.
- Sander T., Peters C., Kämmer G. i wsp. Association analysis of exonic variants of gene encoding the GABA (B) receptor and idiopathic generalized epilepsy. *Am J Med Genet* 1999; 88: 305-310.
- Gambardella A., Manne J., Labate A. i wsp. GABA (B) receptor 1 polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 560-563.
- Ma S., Abou-Khalil B., Sutcliffe J.S. i wsp. The GABBR1 locus and the G1465A variant is not associated with temporal lobe epilepsy preceded by febrile seizures. *BMC Med Genet* 2005; 6: 13.
- Salzmann A., Moulard B., Crespel A. i wsp. GABA receptor 1 polymorphism (G1465A) and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 30: 931-933.
- Waltz R., Castro S., Velasco T.R. i wsp. Surgical outcome in mesial temporal sclerosis correlates with prion protein gene variant. *Neurology* 2003; 61: 1204-1210.
- Schinkel A.H., Wagenaar E., Mol C.A. i wsp. P-glycoprotein in the blood – brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 1996; 97: 2517-2524.
- From M.F. Importance of P-glycoprotein at blood tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 423-429.
- Dombrowski S.M., Desai S.Y., Marroni M. i wsp. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1501-1506.
- Lazarowski A., Lubieniecki F., Camarero H.T. i wsp. Multidrug resistance proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 102-106.
- Sisodiya S.M., Haffernan J., Squier M.V. Overexpression of P-glycoprotein in 29. malformations of cortical development. *Neuroreport* 1999; 10: 3437-3441.
- Sils G.J., Kwan P., Butler E. i wsp. P-glycoprotein-mediated efflux of antiepileptic drugs: preliminary studies in mdr1a knockout mice. *Epilepsia Behav* 2002; 3: 427-432.
- Kwan P., Sils G.J., Butler E. i wsp. Regional expression of multidrug resistance genes in genetically epilepsy-prone-rat brain following a single audiogenic seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 1318-1323.
- Siddiqui A., Kerb R., Weale M. i wsp. Association of multidrug resistance in epilepsy with polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348: 1142-1148.
- Soranzo W., Cavalieri G.L., Weale M.E. i wsp. Identifying candidate causal variants responsible for altered activity of the ABCB1 multidrug resistance gene. *Genome Res* 2004; 14: 1333-1344.
- Tan N.C., Heron S.E., Scheffer I.E. i wsp. Failure to confirm association of polymorphism in ABCB1 with multidrug-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1090-1092.
- Awasthi S., Hallene K.L., Fazio V. i wsp. RLIP76 a non ABC-transporter and drug resistance in epilepsy. *BMC Neurosci* 2005; 6: 61.
- Kubota H., Ishihara H., Laugman T. i wsp. Distribution and functional activity of P-glycoprotein and multidrug resistance associated proteins in human brain microvascular endothelial cells in hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2006; 68: 213-228.

37. Van Vliet E.A., van Schaik R., Edelborch P.M. i wsp. Inhibition of the multidrug transporter P-glycoprotein improves seizure control in phenytoin-treated chronic 37. epileptic rats. *Epilepsia* 2006; 47: 672-680.
38. Rambeck B., Jurgens U.H., May T.W. i wsp. Comparison of brain extracellular fluid, brain tissue, cerebrospinal fluid and serum concentrations of antiepileptic drugs measured intraoperatively in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 681-694.
39. Seegers U., Potschka H., Löscher W. Lack of effects of prolonged treatment with phenobarbital or phenytoin on the expression of P-glycoprotein in various rat brain regions. *Eur J Pharmacol* 2002; 451: 149-155.
40. Remy S., Urban B.W., Elger C.E. i wsp. Anticonvulsant pharmacology of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels in hippocampal neurons of control and chronically epileptic rats. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 2648-2658.
41. French J. Clinical evidence for potassium/M current channels as a therapeutic target in epilepsy. Abstracts of 8<sup>th</sup> European Congress on Epileptology 2008, 4.
42. Bialer M. The metabolizing part: genetic variability of metabolizing in epilepsy. Abstracts of 8<sup>th</sup> European Congress on Epileptology 2008, 18-19.
43. Tate S.K., Depondt C., Sisodiya S.M. i wsp. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 5507-5512.
44. Sistonen J., Fuselli S., Paolo J.U. i wsp. Pharmacogenetic variation at CYP2 C9, CYP2 C19, and CYP2 D6 and global micrographic scales. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 170-179.
45. Lonjou C., Thomas L., Borot N. i wsp. A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 265-268.