VIA MEDICA

ISSN 1734–5251

www.neuroedu.pl OFICJALNE PORTALE INTERNETOWE PTN www.ptneuro.pl

Leki sieroce — wigabatryna, felbamat, stiripentol, rufinamid — w leczeniu zespołów padaczkowych u dzieci

Wojciech Służewski[1], Monika Służewska-Niedźwiedź[2]

[1]Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
[2]Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Autorzy przedstawili najnowsze dane dotyczące zastosowania tak zwanych leków sierocych w lekoopornych zespołach padaczkowych w różnych przedziałach wiekowych. Cztery aktualnie zarejestrowane leki, stosowane w wybranych zespołach padaczkowych, to: wigabatryna, felbamat, stiripentol i rufinamid. W artykule omówiono ich podstawowe cechy, takie jak mechanizm działania, biodostępność, zastosowanie kliniczne i objawy niepożądane.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (1): 13–18

Słowa kluczowe: leki sieroce, padaczka lekooporna, wigabatryna, felbamat, stiripentol, rufinamid

Wprowadzenie

Leczenie padaczki wieku dziecięcego, stanowiącej ponad 50% wszystkich przypadków padaczki, natrafia na wiele problemów związanych z procesami mielinizacji i dojrzewania ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Występujące w okresie rozwojowym, związane z wiekiem, zespoły padaczkowe różnią się od padaczek obserwowanych w wieku dorosłym, jednak część z tych zespołów „wzrasta" z dzieckiem i towarzyszy mu do okresu, w którym przestaje być ono pod opieką neurologa dziecięcego i wkracza w wiek dorosły.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Wojciech Służewski
Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań
e-mail: sluzewski@post.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 1, 13–18
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2012 Via Medica

Wśród leków powszechnie stosowanych w leczeniu padaczki występuje grupa kilku leków określanych jako „sieroce" (*orphan drugs*), nazwanych tak z uwagi na ich specyficzne zastosowanie w najczęściej jednym zespole padaczkowym o niekorzystnym rokowaniu.

W niniejszym artykule omówiono aktualnie stosowane leki sieroce, z pominięciem dwóch historycznie najstarszych, tj. bromku potasu — praktycznie już niestosowanego u dzieci — oraz hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) i kortykosteroidów nadal stosowanych w leczeniu zespołu Westa. Przedstawiono, w kolejności pojawienia się w farmakopei klinicznej, cztery aktualnie dostępne na rynku leki sieroce: wigabatrynę (VGB), felbamat (FBM), stiripentol (STP) i rufinamid (RFM).

Wigabatryna

Cząsteczka VGB (chemicznie — gamma-winyl GABA) została zsyntetyzowana w 1974 roku, jako wynik projektu zmierzającego do wyprodukowania leku przeciwpadaczkowego nowej generacji o znanym mechanizmie działania. Z punktu widzenia farmakologicznego VGB jest strukturalnym analogiem kwasu gamma-aminomasłowego (GABA, *gamma-aminobutyric acid*), znanego jako neuroprzekaźnik hamujący pobudzenia w OUN, odgrywającego główną rolę w powstawaniu i rozprzestrzenianiu się napadu padaczkowego. Wigabatryna, po dotarciu do OUN w region synapsy hamującej, w której wydzielany jest GABA, powoduje nieodwracalne zablokowanie transaminazy GABA — enzymu odpowiedzialnego za rozkład

GABA do aldehydu. W efekcie zwiększa się stężenie GABA w szczelinie synaptycznej, potęgując efekt hamowania GABA-ergicznego. Lek praktycznie nie wiąże się z białkami osocza, a jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi około 10% stężenia w surowicy. Wigabatryna jest wydalana głównie z moczem, a okres jej półtrwania w surowicy wynosi około 8 godzin. Wykazano, że u dzieci wydalanie VGB drogą eliminacji nerkowej jest większe niż u dorosłych, co wymaga stosowania większych dawek. Lek nie jest metabolizowany w wątrobie przez kompleks enzymów cytochromu P450. Wigabatryna nie wykazuje interakcji z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Nie monitoruje się stężenia tego leku w surowicy.

Pierwsze rezultaty badań klinicznych nad VGB w leczeniu ciężkich postaci lekoopornej padaczki ogniskowej opublikowano w latach 1884–1986, co dało podstawy do rejestracji leku, najpierw w Wielkiej Brytanii (1989 r.), a następnie w pozostałych krajach Unii Europejskiej. Wigabatryna stosowana z powodzeniem w leczeniu lekoopornej padaczki częściowej nie była początkowo traktowana jako lek sierocy, gdyż — z uwagi na brak interakcji z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, bardzo dobrą farmakokinetykę oraz niewielki odsetek objawów niepożądanych — cechował ją szeroki zakres wskazań klinicznych w leczeniu padaczki u dorosłych [1].

Podstawą pierwszych doniesień o zastosowaniu VGB w padaczce wieku dziecięcego, a w szczególności w zespole napadów skłonów (zespół Westa), były doświadczenia paryskiego ośrodka neurologii dziecięcej Szpitala św. Wincentego á Paulo, które zostały opublikowane w 1991 roku [2]. Chiron i Dulac [3], w trakcie wieloletnich badań klinicznych, wykazali wysoką skuteczność VGB (do 80% pacjentów) w leczeniu zespołu Westa występującego na tle stwardnienia guzowatego. W dalszych badaniach potwierdzono te obserwacje, czyniąc z VGB lek pierwszego rzutu w leczeniu napadów skłonów u niemowląt i małych dzieci [4]. Dynamiczny rozwój klinicznego zastosowania VGB został zahamowany w latach 1997–1999 wskutek pojawiających się doniesień o uszkodzeniu siatkówki z koncentrycznym zawężeniem pola widzenia, będącym niepożądanym objawem stosowania leku [5]. Patomechanizm opisywanych zaburzeń nie został w pełni wyjaśniony, jakkolwiek na podstawie badań elektroretinograficznych sugeruje się zmniejszenie liczby czopków w siatkówce oka w wyniku zaburzeń metabolicznych powstających w receptorach GABA typu C. Za to działanie toksyczne, według sugestii wspomnianych badaczy, odpowiada wyłącznie forma racematu S(+)VGB, natomiast forma R(–) jest nietoksyczna. Drugim sugerowanym elementem wpływającym na neurotoksyczność VGB jest osobnicza skłonność, wynikająca z wrodzonego zaburzenia metabolizmu GABA w siatkówce oka. Ryzyko wystąpienia zaburzeń wzrokowych u chorych leczonych VGB oceniono na około 40% dorosłych i około 19% dzieci. W niektórych badaniach wykazano jednak znacznie wyższy odsetek tych zaburzeń u dzieci, sięgający nawet 70%. Dowiedziono przy tym, że występowanie zaburzeń w polu widzenia jest częstsze u pacjentów przyjmujących duże dawki VGB. Odnosząc się do stosunkowo wysokiego odsetka zaburzeń w polu widzenia występujących u pacjentów leczonych VGB, należy zwrócić uwagę na fakt, że w wielu przypadkach pacjenci w ogóle nie zauważyli żadnych zmian, czyli wykazany w badaniach koncentryczny ubytek w polu widzenia nie stwarzał problemów klinicznych.

W badaniach techniką rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) przeprowadzonych u dzieci leczonych VGB wykazano częstsze niż u nieleczonych tym lekiem występowanie zmian (22% *v.* 4%) w postaci obszarów hiperintesywnych w jądrach podstawy i w ciele modzelowatym, które cechowała tendencja do ustępowania po odstawieniu leku. Były to głównie dzieci w wieku kilkunastu miesięcy otrzymujące duże dawki VGB. Tego typu zmian nie stwierdzono u dzieci z zespołem Westa nieleczonych VGB [6].

Spośród innych objawów niepożądanych, obserwowanych głównie w populacji dorosłych osób leczonych VGB, stwierdzono zaburzenia psychiatryczne — najczęściej bezsenności i depresję. U dzieci notowano występowanie okresowego pobudzenia oraz zaburzenia nastroju i agresji, co jednak kojarzono z dużymi dawkami leku.

Mimo opisanych wyżej ograniczeń w stosowaniu VGB, jej wysoka skuteczność w leczeniu padaczki, w tym zwłaszcza napadów skłonów, przy jednocześnie dobrej tolerancji w porównaniu, na przykład, z długotrwałym podawaniem ACTH lub glukokortykoidów, spowodowały, że wciąż zajmuje ona poczesne miejsce w neurologii dziecięcej. Według badań Appletona [4] oraz Chiron [2, 3] już 5 dni po włączeniu VGB w napadach skłonów aż 35% dzieci nie miało napadów, a 25% z nich nie wykazywało w zapisie elektroencefalograficznym charakterystycznej dla zespołu Westa hipsarytmii. Jeszcze wyższy odsetek, sięgający 90% pozytywnej odpowiedzi, notowano w grupie dzieci ze

stwardnieniem guzowatym oraz z padaczką na tle dysplazji korowej. Zastosowanie VGB jako leku sierocego w napadach skłonów jest nadal aktualne, przy czym obowiązuje zachowanie określonych zasad terapeutycznych i monitorowanie ewentualnych działań niepożądanych. Jedną z tych zasad jest odpowiednie dawkowanie, rozpoczynające się od 40 mg/kg mc./dobę i dochodzące w czasie kilku dni do maksymalnej dawki 100 mg/kg mc./dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej, a także monitorowanie funkcji siatkówki za pomocą wzrokowych potencjałów wywołanych u dzieci przed ukończeniem 3. roku życia. W przypadku braku klinicznej skuteczności VGB po 3 miesiącach stosowania leku w zespole Westa większość autorów rekomenduje stopniowe (w ciągu 1–2 miesięcy) odstawianie leku [7].

Felbamat

Felbamat, z punktu widzenia struktury chemicznej, wywodzi się z grupy tak zwanych karbamatów; został zsyntetyzowany w latach 50. ubiegłego wieku, razem z meprobamatem. Felbamatu, z racji znacznie mniejszych własności sedacyjnych niż meprobamat, nie dopuszczono wówczas do obrotu i dopiero znacznie późniejsze badania doprowadziły do jego rejestracji jako leku przeciwpadaczkowego (wiosna 1994 r.) [8, 9]. W bardzo krótkim czasie wprowadzono go do leczenia padaczki u ponad 100 000 chorych, wykazując dużą skuteczność w niektórych zespołach padaczkowych, ale także wiele bardzo poważnych działań niepożądanych. Dominowały wśród nich ostra niewydolność wątroby, będąca przyczyną 5 zgonów, oraz anemia aplastyczna, w wyniku której zmarło 14 pacjentów. Z tego powodu latem 1994 roku na całym świecie wstrzymano dystrybucję FBM. Po analizie wszystkich przypadków ciężkich objawów niepożądanych stwierdzono, że były one związane nie tylko z wytwarzaniem toksycznego metabolitu w postaci 2-fenylo-propelanu w stężeniu 5-krotnie wyższym niż u zwierząt. Inny patomechanizm toksyczności FBM w stosunku do komórek szpiku i hepatocytów polega prawdopodobnie na jego wpływie na ekspresję genów enzymów stresu oksydacyjnego w mechanizmie podobnym do mechanizmu innych leków przeciwpadaczkowych o potencjalnej hepatotoksyczności, na przykład kwasu walproinowego.

Chociaż precyzyjny mechanizm działania FBM nie został wyjaśniony, to jednak w wyniku badań eksperymentalnych wykazano jego wielopoziomową aktywność przeciwnapadową. Obejmuje ona, z jednej strony, hamowanie napięciowo-zależnych kanałów sodowych oraz obniżenie aktywności układu glutaminergicznego poprzez modulowanie receptorów NMDA, co jest nietypowym sposobem działania leku przeciwpadaczkowego. Z drugiej strony, sugeruje się możliwość potencjalizacji hamowania pobudzeń poprzez wpływ na neuroprzekaźnictwo z udziałem GABA [10]. Felbamat charakteryzuje się bardzo dobrą biodostępnością, wynoszącą po podaniu doustnym około 92%, z czego 30% leku ulega związaniu z białkami surowicy. Wydalanie FBM z organizmu odbywa się zarówno drogą układu moczowego, jak i z żółcią. Okres półtrwania FBM w surowicy stosowanego w monoterapii wynosi około 22 godzin, natomiast w przypadku politerapii z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowymi należących do induktorów enzymów cytochromu CYP3A4 i CYP2E1 czas ten ulega znacznemu skróceniu do 14 godzin. U dzieci wydalanie drogą klirensu nerkowego jest przyspieszone o około 50%, co należy uwzględnić w dawkowaniu FBM. Jako silny inhibitor enzymów wątrobowych FBM prowadzi do wzrostu stężenia w osoczu takich leków przeciwpadaczkowych, jak: kwas walproinowy, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital czy klobazam. Z kolei kwas walproinowy obniża o 20% wydalanie FBM. Jako wartość referencyjną efektywnego leczenia uznaje się stężenie FBM w surowicy wynoszące 126–252 μmol/l.

Z punktu widzenia klinicznego FBM po ponownym wprowadzeniu do obrotu, z uwagi na dużą skuteczność, został uznany za lek sierocy w leczeniu napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennoxa-Gastaut, szczególnie w początkowym stadium choroby. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność przeciwnapadową tego leku, sięgającą w monoterapii 19%, jak również znaczną poprawę funkcji poznawczych. Jeszcze lepsze wyniki leczenia zespołu Lennoxa-Gastaut zanotowano w przypadku terapii łączonej z kwasem walproinowym. Obserwowano wówczas obniżenie liczby napadów nawet o 60% [11].

Z uwagi na trudności terapeutyczne, związane z lekoopornością w zespole Lennoxa-Gastaut, oraz po uzyskaniu pozytywnych wyników analizy skuteczności FBM lek ten jest obecnie traktowany jako sierocy i przeznaczony do stosowania w terapii dodanej w zespole Lennoxa-Gastaut u dzieci i młodzieży. Dawka początkowa wynosi 15 mg/kg mc./dobę, a następnie należy ją zwiększać w ciągu 2–3 tygodni do 30–80 mg/kg mc./dobę.

Biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, należy podkreślić, że poważne

powikłania w postaci aplazji szpiku lub niewydolności wątroby pojawiają się najczęściej w pierwszych 6. miesiącach leczenia. Wymaga to prowadzenia systematycznej kontroli aktywności aminotransferaz i morfologii krwi obwodowej co 2 tygodnie w pierwszym półroczu, a następnie raz na miesiąc w ciągu dalszych 6 miesięcy leczenia. Wysoka skuteczność i dobra tolerancja FBM w zespole Lennoxa-Gastaut, jednej z najcięższych encefalopatii padaczkowej wieku dziecięcego, nadal czynią ten lek cennym narzędziem terapeutycznym [12].

Stiripentol

Z punktu widzenia budowy chemicznej STP jest zupełnie odmienny od pozostałych leków przeciwpadaczkowych, należąc do grupy aromatycznych alkoholi. Został po raz pierwszy wyprodukowany we Francji w 2001 roku i po wielu badaniach klinicznych wprowadzony do obrotu w 2007 roku — od razu jako lek sierocy w zespole Dravet, ciężkiej padaczce mioklonicznej wieku dziecięcego. Mechanizm działania STP polega najprawdopodobniej na pobudzaniu przewodnictwa GABA-ergicznego poprzez, z jednej strony, uwalnianie GABA do przestrzeni synaptycznej, a z drugiej — hamowanie wchłaniania zwrotnego GABA i aktywację receptorów $GABA_A$ w sposób zbliżony do barbituranów. W rezultacie dochodzi do obniżenia pobudliwości neuronu postsynaptycznego [13, 14]. Stiripentol wykazuje własny mechanizm działania przeciwnapadowego, a nie — jak to wcześniej sugerowano — powoduje jedynie wzrost stężenia innych leków przeciwpadaczkowych, w szczególności benzodiazepin [15].

Z uwagi na swoją budowę chemiczną STP szybko się wchłania po podaniu doustnym, osiągając najwyższe stężenie w surowicy po około 90 minutach. Jest to lek wiążący się z białkami osocza w 99%, a jego wydalanie z organizmu odbywa się głównie drogą klirensu nerkowego. Okres półtrwania w surowicy jest stosunkowo krótki i wynosi 5–13 godzin. Stiripentol należy do silnych inhibitorów enzymów cytochromu CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2 i CYP3A4, powodując tym samym wzrost stężenia w surowicy takich leków przeciwpadaczkowych, jak: FBM, fenytoina, klobazam, karbamazepina i kwas walproinowy. Nie wykazano natomiast istotnej interakcji między STP i innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Jako terapeutyczne stężenie STP w surowicy przyjęto szeroki przedział 9–94 μmol/l, a dawkę leczniczą u dzieci ustalono na 50 mg/kg mc./dobę.

Skuteczność omawianego leku w zespole Dravet oceniano w trzech badaniach klinicznych prowadzonych na terenie Francji i Włoch w latach 2000–2008. Wykazano w nich wysoką skuteczność leku w terapii dodanej, w porównaniu z grupą kontrolną [16, 17]. Na 21 dzieci w wieku 3–16 lat z potwierdzonym zespołem Dravet, u których włączono leczenie STP, kwasem walproinowym i klobazamem, u 9 napady ustąpiły całkowicie w ciągu 2 miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej obejmującej 20 dzieci u żadnego z nich nie stwierdzono ustąpienia napadów. Zmniejszenie liczby napadów o ponad 50% dotyczyło 70% chorych leczonych STP oraz tylko 5% leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Powyższe wyniki potwierdzono w późniejszych badaniach, w których wykazano ponadto zależność skuteczności leczenia od rodzaju mutacji występującej w obrębie genu kodującego podjednostkę napięciowo-zależnego kanału sodowego. Najwyższą skuteczność STP obserwowano w zespole Dravet na tle mutacji SCN1A, stanowiącej około 70% wszystkich przypadków tego zespołu, natomiast była ona znacznie mniejsza w innych mutacjach — SCN1B, SCN2A i PCDH19 [18].

Tolerancja leku jest dobra, a objawy niepożądane są najczęściej związane z wtórnym wzrostem stężenia innych leków przeciwpadaczkowych, wynikającym z indukowanego przez STP hamowania enzymów cytochromu P.

Rufinamid

Rufinamid jest najmłodszym lekiem przeciwpadaczkowym zaliczanym do grupy leków sierocych — status ten uzyskał w 2008 roku na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych i następowego procesu rejestracji. Z punktu widzenia chemicznego RFM należy do nowych, dotychczas niestosowanych w leczeniu padaczki związków — karboksamidów. Charakteryzuje się lipofilnością i jest słabo rozpuszczalny w wodzie.

Mechanizm działania RFM w padaczce nie został w pełni wyjaśniony, ale należy on do grupy leków inaktywujących napięciowo-zależny kanał sodowy, z następowym obniżeniem sodowo-zależnych potencjałów pobudzających. Biodostępność RFM jest słaba z uwagi na jego złą rozpuszczalność w wodzie. Swoje maksymalne stężenie w surowicy osiąga po około 6 godzinach od przyjęcia drogą doustną. Eliminacja następuje głównie drogą klirensu nerkowego, a okres jego półtrwania wynosi 6–10 godzin i jest krótszy u dzieci. Wiązanie

się z białkami osocza jest stosunkowo niskie — w granicach 26–34% [19].

We wstępnych badaniach klinicznych wykazano znaczną skuteczność RFM w terapii dodanej w ciężkich przypadkach padaczki ogniskowej. Według najnowszych badań Elgera i wsp. [20], przeprowadzonych w 2010 roku u 647 chorych na padaczkę ogniskową, RFM spowodował zmniejszenie o ponad 50% liczby napadów u więcej niż 60% chorych, w porównaniu z placebo. Natomiast Vendrame i wsp. [21] wykazali zdecydowanie wyższą skuteczność RFM u chorych ze skrytopochodną padaczką ogniskową (83,3%) w porównaniu z jej formą objawową (31,3%). Jeżeli chodzi o zastosowanie RFM jako leku sierocego, z uwagi na jego skuteczność w terapii dodanej jest on przeznaczony do stosowania w jednej z najcięższych encefalopatii padaczkowych wieku dziecięco-młodzieżowego, jaką jest zespół Lennoxa-Gastaut. W badaniach Klugera i wsp. [22], przeprowadzonych w grupie 31 dzieci z zespołem Lennoxa-Gastaut, skuteczność RFM wykazano u 54,8% chorych. W innym badaniu, z udziałem 43 pacjentów w wieku 4–34 lat z zespołem Lennoxa-Gastaut, skuteczność RFM w terapii dodanej, polegającą na ograniczeniu liczby napadów o ponad połowę, stwierdzono u 51,1% pacjentów, w tym u 9,3% chorych napady padaczkowe ustąpiły całkowicie. Na podstawie przedstawionych wyżej badań RFM jest obecnie zalecany jako lek sierocy w terapii dodanej w zespole Lennoxa-Gastaut u dzieci powyżej 4. roku życia i u dorosłych. Przekonującym argumentem w tych przypadkach jest wysoka skuteczność przeciwnapadowa tego leku, obserwowana u 35––54% chorych, oraz długotrwałe utrzymywanie się efektu terapeutycznego [23].

Według badań Perucca i wsp. [24] stężenie RFM w osoczu wzrasta o około 17% w przypadku stosowania go wraz z kwasem walproinowym, przy czym wzrost ten jest zdecydowanie wyższy u dzieci (o 60%). Inne leki przeciwpadaczkowe wykazujące zdolność indukcji enzymów cytochromu P450, takie jak fenobarbital, fenytoina czy karbamazepina, obniżają stężenie RFM o około 25%, mimo że szlak metaboliczny RFM przebiega poprzez hydrolizę. Z kolei RFM powoduje obniżenie stężeń karbamazepiny i lamotryginy oraz wzrost stężenia fenytoiny i fenobarbitalu w osoczu.

Dawki RFM u dzieci wynoszą 30–40 mg/kg mc./ /dobę; rozpoczyna się od dawki 10 mg/kg mc./dobę. U dorosłych dawka leku wynosi 800–1800 mg/ /dobę. Liniowy wzrost stężenia leku w surowicy odnotowano w przedziale dawkowania 10–30 mg/ /kg mc./dobę.

W aktualnych rekomendacjach dotyczących podawania RFM w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastaut wskazuje się na najlepsze efekty w przypadku jego zastosowania w terapii dodanej z kwasem walproinowym [23].

Najczęstszymi objawami niepożądanymi obserwowanymi podczas leczenia RFM były bóle głowy (27,6% *v.* placebo 26,2%), zmęczenie (17,6% *v.* placebo 11,7%) oraz senność (10,4% *v.* placebo 7,2%). Objawy skórne w postaci wysypek stwierdzano u 10% chorych.

Z uwagi na wysoką skuteczność oraz dobrą tolerancję i niewielkie interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi głównym wskazaniem do stosowania RFM jako leku sierocego w terapii dodanej jest obecnie zespół Lennoxa-Gastaut u dzieci i dorosłych, w przypadku braku odpowiedzi na leki pierwszego rzutu.

PIŚMIENNICTWO

1. Loiseau P., Hardenberg J.P., Pestre M., Guyot M., Schechter P.J., Tell G.P. Double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) in drug-resistant epilepsy. Epilepsia 1986; 27: 115–120.
2. Chiron C., Dulac O., Gram L. Vigabatrin withdrawal randomized study in children. Epilepsy Res. 1996; 25: 209–215.
3. Chiron C., Dulac O., Jambaque I. i wsp. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. Epilepsy Res. 1997; 26: 389–395.
4. Appleton R.E., Peters A.C., Mumford J.P., Shaw D.E. Randomized, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. Epilepsia 1999; 40: 1627–1633.
5. Eke T., Talbot J.F., Lawdon M.C. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Br. Med. J. 1997; 314: 180–181.
6. Wheless J.W., Carmant L., Bebin M. i wsp. Magnetis resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. Epilepsia 2009; 50: 195–205.
7. Willmore L.J., Abelson M.B., Ben-Menachem E., Pellock J.M., Shields W.D. Vigabatrin: 2008 update. Epilepsia 2009; 50: 163–173.
8. Devinsky O., Faught R.E., Wilder B.J. i wsp. Efficacy of felbamate monotherapy in patients undergoing presurgical evaluation of partial seizures. Epilepsy Res. 1995; 20: 241–246.
9. Leppik I.E., Dreifuss F.E., Pledger G.W. i wsp. Felbamate for partial seizures: results of a controlled clinical trial. Neurology 1991; 41: 1785–1789.
10. Kleckner N.W., Glazewski J.C., Chen C.C. Sub-type-selective antagonism of N-methyl-D- aspartate receptors by felbamate: insights into the mechanism of action. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999; 289: 886–894.
11. Gay P.E., Mecham G.F., Coskey J.S., Sadler T., Thompson J.A. Behavioral effects of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox--Gastaut syndrome). Psychol. Rep. 1995; 77: 1208–1210.
12. Leone A.M., Kao L.M., McMillian M.K. i wsp. Evaluation of felbamate and other antiepileptic drug toxicity potential based on hepatic protein covalent binding and gene expression. Chem. Res. Toxicol. 2007; 20: 600–608.
13. Fischer J.L. The anticonvulsant stiripentol acts directly on the GABA-A receptor as a positive allosteric modulator. Neuropharmacology 2009; 56: 190–197.
14. Fischer J.L. Interactions between modulators of the GABA (A) receptor. Stiripentol and benzodiazepines. Eur. J. Phramacol. 2011; 654: 160–165.
15. Bialer M., Johannessen S.I., Kupferberg H.J. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference. Epilepsy Res. 2007; 73: 1–52.
16. Chiron C., Marchand M.C., Tran A. i wsp. Stiripentol in severe myoclonic in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. Lancet 2000; 356: 1638–1642.

17. Chiron C., Tonnelier S., Rey E. i wsp. Stiripentol in childhood partial epilepsy: randomized placebo-controlled trial with enrichment and withdrawn design. J. Child. Neurology 2006; 6: 496–502.
18. Shi X., Yasumoto S., Nakagawa E., Fukasawa T., Uchiya T., Hirose S. Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravet syndrome. Brain Dev. 2009; 31: 758–762.
19. White H.S., Franklin M.R., Kupfenberg H.J. i wsp. The anticonvulsant profile of rufinamide (CGP 33101) in rodent seizures models. Epilepsia 2008; 49: 1213–1230.
20. Elger C., Stefan H., Mann R., Narurkar M., Sun Y., Perdomo C. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, dose-ranging study of rufinamide in adults and adolescents with inadequately controlled partial seizures. Epilepsy Res. 2010; 88: 255–263.
21. Vendrame M., Loddenkamper T., Gooty V.D. i wsp. Experience with rufinamide in a pediatric population: a single center's experience. Pediatr. Neurol. 2010; 43: 155–158.
22. Kluger G., Kurlemann G., Haberlandt E. i wsp. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy. First European experience. Epilepsy Behav. 2009; 14: 491–495.
23. Coppola G., Grosso S., Franzoni E. i wsp. Rufinamide in children and adults with Lennox-Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. Seizure 2010; 19: 587–591.
24. Perucca E., Cloyd J., Critchley D., Fuseau E. Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. Epilepsia 2008; 49: 1123–1141.