

**Received:** 2012.10.30  
**Accepted:** 2013.07.02  
**Published:** 2013.09.12

## Retigabina – nowy lek przeciwpadaczkowy o odmiennym mechanizmie działania\*

### Retigabine – a new antiepileptic drug with a different mechanism of action

**Ewa Zwierzyńska, Bogusława Pietrzak**

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

#### Streszczenie

Retigabina należy do nowej generacji leków przeciwpadaczkowych. Jej mechanizm działania różni się od dotychczas poznanych i polega na otwieraniu zależnych od napięcia kanałów potasowych z grupy Kv 7, a zwłaszcza Kv 7.2 i Kv 7.3. Lek dodatkowo nasila transmisję GABA-ergiczną. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, nie jest metabolizowany w wątrobie i nie wchodzi w interakcję z innymi lekami przeciwpadaczkowymi z wyjątkiem lamotryginy. Retigabina wskazana jest u osób dorosłych w napadach padaczkowych częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia. Prowadzone są badania nad skutecznością leku w innych rodzajach padaczki oraz chorobach związanych z nadpobudliwością neuronalną, a także nad jego działaniem neuroprotekcijnym.

**Słowa kluczowe:**

**retigabina • badania przedkliniczne • badania kliniczne • skuteczność przeciwpadaczkowa • neuroprotekcja**

#### Summary

Retigabine belongs to a new generation of antiepileptic drugs. Its mechanism of action is different from that previously known. Retigabine opens potassium channels of subfamily Kv 7, especially Kv 7.2 and Kv 7.3. The drug enhances GABA-ergic transmission. It is well absorbed from the digestive system and undergoes metabolism via glucuronidation and acetylation. There is no interaction between retigabine and other antiepileptic drugs except lamotrigine. The drug has been registered as treatment of partial onset seizures with or without secondary generalization in adults. The efficacy of retigabine is being tested in other types of seizures and disorders characterized by neuronal hyperexcitability. Neuroprotective activity of retigabine is also being researched.

**Key words:**

**retigabine • preclinical studies • clinical studies • antiepileptic efficiency • neuroprotection**

**Full-text PDF:**

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1066537>

**Word count:**

3947

**Tables:**

–

**Figures:**

–

**References:**

63

\*Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (503/3-011-01/503-01).

**Adres autorki:** dr hab. n. farm. Bogusława Pietrzak, Zakład Farmakodynamiki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź; e-mail: boguslawa.pietrzak@umed.lodz.pl

**Wykaz skrótów:** **AED** – leki przeciwpadaczkowe (antiepileptic drugs); **AUC** – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu; **CA1, CA3** – obszary komórek piramidowych hipokampa; **cAMP** – cykliczny adenozymonofosforan; **DG** – zakręt zębaty (dentate gyrus); **GABA** – kwas gamma-aminomasłowy; **GABA-BZD** – kompleks receptorowy dla GABA i benzodiazepin; **Gly** – glicyna; **Kv** – kanał potasowy zależny od potencjału; **KCNQ** – gen kodujący kanał potasowy; **L-DOPA** – lewodopa; **Leu** – leucyna; **MES** – maksymalny wstrząs elektryczny (maximal electroshock seizure); **MTD** – maksymalna dawka tolerowana (maximum tolerated dose); **NMDA** – kwas N-metylo-D-asparaginy; **OGD** – brak tlenu i glukozy (oxygen and glucose deprivation); **PC-12** – guz chromochłonny u szczura (rat pheochromocytoma); **PTZ** – pentetrazol; **SW** – pozbawione surowicy podłoże hodowli komórkowej (serum withdrawal); **UGT** – transferaza urydyno-5'-difosfoglukuronowa.

Padaczka to jedna z najpoważniejszych chorób przewlekłych, charakteryzująca się nadmiernymi wyładowaniami elektrycznymi w mózgu wywołującymi drgawki [1]. U około 30% pacjentów terapia klasycznymi lekami jest nieskuteczna, a u większości z nich występują działania niepożądane [32]. Intensywne badania ostatnich kilkunastu lat doprowadziły do odkrycia leków o złożonym, wielokierunkowym mechanizmie działania. Są one określane jako leki przeciwpadaczkowe nowej generacji (AED), a jednym z „najmłodszych” przedstawicieli tej grupy jest retigabina [15].

Jest ona analogiem flupirtyny, nieopiodowego leku przeciwbólowego o działaniu ośrodkowym, natomiast pod względem struktury chemicznej estrem etylowym kwasu N-(2-amino-4-fluorobenzylamino)-karbamowego. Występuje w trzech postaciach polimorficznych: A, B, C, z których postać A wykazuje aktywność farmakologiczną [48].

### **MECHANIZM DZIAŁANIA RETIGABINY**

Mechanizm przeciwpadaczkowego działania retigabiny jest związany przede wszystkim z napięciowależnymi kanałami potasowymi – Kv 7 [15], kodowanymi przez gen *KCNQ*. Lek już w stężeniu 0,1 mmola, nieselektywnie pobudza te kanały, podczas gdy klasyczne leki, takie jak kwas walproinowy, fenytoina czy karbamazepina wykazują aktywność przeciwdrgawkową w znacznie wyższych stężeniach.

Wyróżniamy kilka klas tych kanałów: Kv 7.1, Kv 7.2, Kv 7.3, Kv 7.4 i Kv 7.5, różniących się głównie umiejscowieniem. Kanały Kv 7.1 znajdują się w kardiomiocytach oraz komórkach nabłonka niektórych narządów, natomiast Kv 7.2–7.5 są charakterystyczne dla układu nerwowego. Kanały Kv 7.4 zlokalizowane są również w mięśniach gładkich naczyń i narządów oraz w mięśniach szkieletowych, a także w komórkach czuciowych ucha wewnętrznego i neuronach centralnej drogi słuchowej. Typ Kv 7.5 kanałów występuje głównie w mózgu oraz w komórkach mięśni gładkich i szkieletowych [6].

Kanały Kv składają się z czterech polipeptydów, a te z sześciu segmentów transmembranowych z obszarem two-

rzącym por kanału między segmentami S5 i S6 [57]. Biorąc udział w regulacji spoczynkowego przemieszczania jonów potasowych, a ich mechanizm pobudzenia komórkowego związany jest z cAMP oraz kinazą białkową typu A i prowadzi do szybkiej aktywacji kanału. Jego inaktywacja przebiega znacznie wolniej [5]. Stwierdzono, że retigabina w największym stopniu pobudza kanały Kv 7.2 i Kv 7.3, w mniejszym Kv 7.4 i Kv 7.5, a nie wpływa na kanały Kv 7.1 [6]. W badaniach *in vitro* Rundfeldt [54] zaobserwował, że retigabina pobudza kanały Kv 7.2 i 7.3 prawdopodobnie przez destabilizację ich konformacji w stanie zamkniętym lub stabilizację otwartej formy [54]. Teorię tę potwierdzili Wickenden i wsp. [62] w badaniach na kanałach potasowych *KCNQ2/Q3* wyizolowanych z komórek jajnika chomika, stosując lek w stężeniach 0,1–10 mmoli, a antagonistę kanałów potasowych Kv 7.2–7.3 – linopirdynę w stężeniu 10 mmoli [62].

Retigabina wiąże się w kanale Kv 7 z hydrofobową częścią, znajdującą się między segmentami S5 i S6, a główną rolę w tym procesie odgrywa tryptofan, usytuowany na końcu segmentu S5. Zastąpienie go mniejszą i mniej hydrofobową leucyną, zmniejsza zdolność leku do pobudzenia kanałów potasowych. W procesie tym mają też udział inne aminokwasy: Leu243 w S5, Leu275, Gly301 w S6 i Leu299. Oprócz Leu275 wszystkie one znajdują się w kanałach typu Kv 7 z wyjątkiem Kv 7.1, co tłumaczy brak wrażliwości tego typu kanału na działanie retigabiny [6]. Przeniesienie tryptofanu na kanał Kv 7.1 uwrażliwia go na lek, natomiast zastąpienie segmentu S5–S6 w kanale Kv 7.2 segmentem z kanału Kv 7.1 pozbawia go tej wrażliwości [15].

Druga składowa mechanizmu działania retigabiny związana jest z wpływem na transmisję GABA-ergiczną w ośrodkowym układzie nerwowym. W badaniach *in vitro* na kulturach neuronów korowych, retigabina w stężeniu 10 mmoli zwiększa przepływ jonów chlorkowych, indukowany pobudzeniem receptora GABA<sub>A</sub> w kompleksie receptorowym GABA-BZD. Podanie flumazenilu, antagonisty benzodiazepinowego (BZD) nie hamowało pobudzenia neuronów, co wskazuje, że retigabina nie działa poprzez to miejsce wiązania [55]. Kapetanovic i wsp. jako efekt działania retigabiny zaobserwowali zależny od daw-

ki wzrost syntezy GABA w skrawkach hipokampa szczura. Tetrodotoksyna – neurotoksyna blokująca odwracalnie kanały sodowe nie hamowała tego efektu [37].

W innych badaniach nie obserwowano zwiększenia stężenia GABA w skrawkach kory śródwęchowej i hipokampa po podaniu retigabiny, co mogło być spowodowane zbyt niskim jej stężeniem [34,42]. Wpływ leku na transmisję GABA-ergiczną obserwuje się dopiero przy jego 30-krotnie wyższym stężeniu, niż pobudzające kanały potasowe [48].

Sills i wsp. badali wpływ retigabiny na transmisję glutaminianergiczną. Wykazali, że lek podany w jednorazowej dawce zmniejsza stężenie glutaminianu i glutaminy w mózgu myszy, a podawany wielokrotnie zmniejsza też aktywność transaminazy GABA [59]. Sugeruje to, że retigabina może hamować metabolizm GABA oraz zmniejszać stężenie mózgowego pobudzającego neuroprzekaźnika glutaminianu i jego prekursora – glutaminy. Zaobserwowano również, że lek blokuje indukowaną przez 4-aminopirydynę syntezę GABA, L-asparaginianu oraz L-glutaminianu [59]. W innym badaniu przeprowadzonym na neuronach korowych szczurów retigabina w stężeniu 100 mmoli blokowała zależne od napięcia kanały wapniowe i sodowe oraz wchodziła w interakcję z kwasem kainowym. Nie zaobserwowano natomiast wpływu retigabiny na receptory glutaminianergiczne dla kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) [55].

#### **BADANIA PRZEDKLINICZNE – AKTYWNOŚĆ PRZECIWDRGAWKOWA**

Retigabina wykazuje szeroki zakres działania przeciwpadaczkowego w różnych modelach zwierzęcych. Hamuje drgawki wywołane pentetrazolem (PTZ), NMDA, kwasem kainowym oraz stymulacją audiogenną. Jest też skuteczna w modelu drgawek wywołanych przez maksymalny wstrząs elektryczny (MES), stymulację kory mózgowej i pikrotoksynę, w dawkach niezaburzających motoryki u zwierząt [45,53]. Nie wykazano natomiast skuteczności przeciwdrgawkowej retigabiny w przypadku napadów wywołanych strychniną lub bicuculiną [53]. W modelu typu MES, jej działanie u myszy i szczurów znosił antagonistą kanałów Kv 7 – XE-991. Efekt ten, obserwowany zarówno po doustnym, jak i dootrzewnowym podaniu leku, zależał od dawki i potwierdził udział kanałów potasowych w mechanizmie jego działania [8].

Wykazano, że retigabina hamuje też drgawki w dwóch najpopularniejszych genetycznych modelach padaczkowych: audiogenic seizure-susceptible (DBA/J2) i genetycznie epilepsji-prone (GEPR) [16,53]. W modelu typu DBA/J2 oceniano również jej interakcję z innymi lekami przeciwpadaczkowymi: diazepamem, fenobarbitalem, fenotyną oraz kwasem walproinowym. Wykazano, że prowadzi ona do nasilenia przeciwdrgawkowego działania retigabiny [17].

Badano również skuteczność retigabiny w wielu modelach typu kindling, opartych zarówno na stymulacji chemicznej, jak i elektrycznej. W najbardziej uznanym mode-

lu amygdala kindling, retigabina wykazywała bardzo silne działanie przeciwdrgawkowe. Podana w dawce 5 mg/kg, nie tylko podwyższała próg pobudzenia podczas kolejnego wyładowania (prawie o 450%), ale również skracając czas trwania napadów drgawkowych oraz zmniejszała ich powtarzalność, nie wywołując jednocześnie działań niepożądanych [61]. Również w modelu drgawkowym typu kindling opornym na lamotryginę oraz modelu psychoruchowym u myszy retigabina hamowała napady. Oprócz lamotryginy inne leki przeciwpadaczkowe; karbamazepina, topiramata, fenytoina, tiagabina czy felbamat, również nie były w tych modelach skuteczne [7,50,60]. Tak silne działanie retigabiny w modelach typu kindling, pozwala sądzić, że może się ona przyczynić do postępu w terapii lekoopornych napadów padaczkowych u chorych [48].

W innym badaniu *in vitro* na skrawkach kory śródwęchowej i hipokampa szczura, retigabina w niskim stężeniu 20  $\mu$ moli, skutecznie hamowała krótkie, powtarzające się wyładowania prowokowane niskim stężeniem magnezu. Kwas walproinowy oraz etosuksymid wykazywały podobne działanie, ale w znacznie wyższych dawkach (odpowiednio 1,5 i 10 mmoli). Inne leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina, fenytoina i fenobarbital nie były w tym modelu skuteczne [4].

Wykazano również skuteczność retigabiny w wyładowaniach padaczkopodobnych prowokowanych 4-aminopirydyną w skrawkach kory śródwęchowej szczura [3] oraz w napadach częściowych uogólnionych wywołanych penicyliną lub kobaltem podanymi do kory mózgowej myszy [8].

#### **BADANIA PRZEDKLINICZNE – INNE KIERUNKI DZIAŁANIA RETIGABINY**

Kanały potasowe Kv znajdują się w ośrodkowym układzie nerwowym oraz zwojach korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych [8]. Wyznaczyło to kierunek poszukiwań innych efektów działania retigabiny związany z zaburzeniami, u podłoża których leży nadpobudliwość neuronalna.

Wykazano, że lek zmniejsza ból trzewny u myszy indukowany kapsaicyną, allodynię mechaniczną oraz chemiczną i hiperalgeję termalną u szczurów [21,36,44,46]. Blackburn-Munro i Jensen [9] zaobserwowali, że retigabina zmniejsza odczucie bólu neuropatycznego u szczurów. Badania prowadzono na dwu różnych modelach oceniających aktywność przeciwbólową. Podana zwierzętom doustnie w dawkach 5 i 20 mg/kg zmniejszała nadwrażliwość receptorów, wywołaną stymulacją pin prick w uszkodzonej, tylnej łapie, natomiast nie wpływała na te receptory, kiedy nadwrażliwość spowodowana była stymulacją von Frey. W teście formalinowym również wykazywała aktywność przeciwbólową, którą hamował antagonistą kanałów potasowych Kv – XE-991 [9].

Wskazuje się, że retigabina może być również przydatna w leczeniu dyskinez oraz dystonii. Badano jej skuteczność w dyskinezach wywołanych lewodopą. Podana szczurom w dawce 5 mg/kg dootrzewnowo wyraźnie zmniejszała na-

silenie dyskinezy ruchów mimowolnych. Natomiast podawana przewlekle w dawce 5 mg/kg *i.p.* przez 19 dni z L-DOPA (10 mg/kg *i.p.*) nie zapobiegała, ani nie opóźniała rozwoju dyskinezy. Podobnie jak w przypadku podania jednorazowego, zmniejszała jedynie nasilenie ruchów mimowolnych. Zaobserwowano natomiast, że wywołuje u szczurów ataksję i sedację, a nasilenie tych objawów zmniejsza się podczas przewlekłej ekspozycji na lek [56].

Richer i wsp. sugerują, że retigabina może być skuteczna w leczeniu napadów dyskinezy z dystonią. U chomików z mutacją  $dt^{sz}$  w dawkach (20 mg/kg *p.o.* i 10 mg/kg *i.p.*) wyraźnie hamowała dystonię, a efekt ten odwracał antagonistą kanałów potasowych XE-991 (3 mg/kg *i.p.*) [52].

Wyniki badań przedklinicznych wskazują też na przeciwlękowe działanie retigabiny. W stanach lękowych dochodzi do nadreaktywności neuronów w obrębie ciała migdałowatego, gdzie znajdują się kanały Kv7. W badaniu metodą „zero maze” u myszy zaobserwowano zależne od dawki przeciwlękowe działanie leku podanego w dawkach 10 i 30 mg/kg *i.p.* W innym modelu „marble burying” efekt przeciwlękowy występował już w dawce 3 mg/kg *i.p.* Natomiast nie obserwowano takiego działania retigabiny podanej w dawkach 1 i 3 mg/kg *i.p.* w modelu oceniającym uwarunkowaną odpowiedź emocjonalną u szczurów [40].

Uważa się, że retigabina może też działać korzystnie w chorobie afektywnej dwubiegunowej, charakteryzującej się następującymi po sobie epizodami manii i depresji. Dencker i wsp. wykorzystując model nadreaktywności wywołanej amfetaminą i chlordiazepoksydem, wykazali, że podana podskórnie szczurom, już w dawce 1 mg/kg zmniejszała nadreaktywność motoryczną, a obniżenie podstawowej aktywności motorycznej obserwowano po podaniu dawki czterokrotnie wyższej [19]. Również u myszy retigabina podana podskórnie w dawce 1 mg/kg, hamowała nadreaktywność poamfetaminową, natomiast zmniejszenie podstawowej aktywności motorycznej stwierdzono po zastosowaniu leku w dawce 8 mg/kg [20].

Zbadano również wpływ retigabiny na aktywność motoryczną szczurów, wywołaną działaniem kokainy, metylofenidatu oraz fencyklidyny. Jako następstwo działania leku podanego w dawce 1 mg/kg (*i.p.*) obserwowano zmniejszenie nadreaktywności zwierząt prowokowanej środkami stymulującymi oraz ich spontanicznej aktywności ruchowej. Wykazano, że lek zmniejsza również pobudliwość prążkowania oraz kory mózgu hamując uwalnianie dopaminy w tych strukturach, będące odpowiedzią na obecność substancji psychostymulujących. Ponadto obserwowano zmniejszenie zewnątrzkomórkowego stężenia metabolitów dopaminy. Uzyskane wyniki sugerują, że lek osłabia pobudzający wpływ substancji psychostymulujących na struktury układu nagrody, co może mieć znaczenie w farmakoterapii uzależnień spowodowanych ich nadużywaniem [29].

Prowadzone są też badania retigabiny pod kątem możliwości wykorzystania w chorobie Alzheimera [28]. Z kolei umiejscowienie kanałów Kv 7.3 i Kv 7.5 w mięśniówce pę-

cherza moczowego oraz jelit, wyznaczyło kolejny kierunek badań nad skutecznością leku w terapii zespołu jelita drażliwego [13] oraz nietrzymania moczu [2]. Natomiast ze względu na pobudzanie kanałów Kv 7.4 ocenia się przydatność leku w chorobach układu słuchowego, zwłaszcza niedosłuchu oraz szumów usznych [39].

## BADANIA PRZEDKLINICZNE – DZIAŁANIE NEUROPROTEKCYJNE

Wiele eksperymentów przedklinicznych koncentrowało się na ocenie neuroprotektoryjnej aktywności retigabiny. Badano jej wpływ na toksyczność L-glutaminianu i L-DOPY w komórkach PC 12 guza chromochłonnego u szczurów. Podawana w dawce 10  $\mu$ oli wyraźnie zmniejszała martwicę komórek w kulturach PC 12 poddanych 72-godzinnemu działaniu L-glutaminianu (10 mmoli). Natomiast nie zaobserwowano wpływu tej samej dawki leku na apoptozę komórek wywołaną 48-godzinnym działaniem L-DOPY (250  $\mu$ oli). Apoptoza wywołana L-DOPĄ wiązała się z dużym wzrostem stężenia reaktywnych form tlenu (185% w porównaniu do grupy kontrolnej), natomiast w przypadku L-glutaminianu odnotowano wzrost o ~100% w porównaniu z kontrolą. Retigabina zmniejszała podstawowe stężenie reaktywnych form tlenu w obu przypadkach, natomiast nie wpływała na ich wzrost prowokowany L-DOPĄ. Autorzy stwierdzili również, że lek nie wpływa na aktywność monoaminooksydaz w modelu toksyczności wywołanej L-glutaminianem. Uzyskane wyniki sugerują brak zależności między działaniem antyoksydacyjnym, a antyapoptotycznym retigabiny [58].

Boscia i wsp. badali działanie neuroprotektoryjne retigabiny w organotypowych hodowlach komórek z hipokampa w warunkach: ekspozycji na NMDA, braku tlenu i glukozy (OGD) lub braku surowicy w medium hodowlanym (SW) [11]. Do badań użyto komórek z najbardziej podatnych na uszkodzenia struktur mózgowych. W przypadku NMDA i OGD były to komórki piramidowe hipokampa CA1, CA3 oraz komórki zakrętu zębatego (DG), natomiast w SW użyto tylko DG. W przypadku narażenia na SW retigabina działała neuroprotektoryjnie w dawkach 0,01-10  $\mu$ ola, a działanie to było zależne od dawki. Stężenie hamujące wzrost komórek o 50% ( $IC_{50}$ ) wyniosło 0,4  $\mu$ ola, a po zastosowaniu dawki 10  $\mu$ oli leku obserwowano całkowite przeciwdziałanie śmierci komórek po 7 dniach od wprowadzenia SW. W przypadku ekspozycji na NMDA (10  $\mu$ oli) zaobserwowano niewielki, ale znaczący efekt neuroprotektoryjny (zmniejszenie o około 20%) w CA1 pod wpływem retigabiny w dawce 10  $\mu$ oli, natomiast w CA3 i DG zanotowano zmniejszenie śmiertelności komórek o ~80%. Również w przypadku narażenia na OGD w DG, lek (10  $\mu$ oli) istotnie hamował śmierć komórek. Nieznaczne zmniejszenie śmiertelności zanotowano również w CA1, natomiast nie zaobserwowano wpływu na apoptozę w CA3. Retigabina (0,01-10  $\mu$ ola) obniżała dawko-zależne wytwarzanie reaktywnych form tlenu prowokowanych SW, a w przypadku dawki 10  $\mu$ oli obserwowano całkowite zahamowanie tego efektu. Działania neuroprotektoryjne retigabiny w DG nie hamowały linopirydyna i XEE-991, antagonisty kanałów potasowych, co sugeruje,



że nie jest ono związane z pobudzeniem kanałów potasowych [11].

W innym modelu doświadczalnym, uogólniony stan padaczkowy wywoływano podaniem szczurom kwasu kainowego (10 mg/kg *i.p.*), a po 90 min jego trwania przerywano diazepamem (4-6 mg/kg *i.p.*). Retigabinę (3 mg/kg *i.p.*) podawano po 90, 150 i 210 min od wywołania stanu padaczkowego i oceniano jej wpływ na uszkodzenie mózgu. W korze gruszkowatej lek istotnie zmniejszał zmiany patologiczne w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą 0,3% dimetylosulfotlenek, natomiast nie zaobserwowano jego wpływu na neurodegeneracyjne zmiany w regionach CA1 i CA3 hipokampa [22].

W innym badaniu wykorzystano antagonistę kanałów potasowych 4-aminopirydynę, która wywołuje drgawki oraz zmiany neurodegeneracyjne w hipokampie, spowodowane wzrostem wydzielania glutaminy. Retigabina (1 mmol) podawana z 4-aminopirydyną (17,5 i 35 mmoli) do hipokampa szczurów techniką mikrodializy, nie hamowała wyładowań padaczkopodobnych, a jedynie skracala ich czas trwania o ~40%, u 7/17 badanych zwierząt, po zastosowaniu wyższej dawki 4-aminopirydyny. Ponadto lek zmniejszał zewnątrzkomórkowe stężenie glutaminy oraz zapobiegał zmianom neurodegeneracyjnym w obszarze CA1 hipokampa, a efekt ten był najbardziej wyraźny po zastosowaniu niższej dawki 4-aminopirydyny [43].

#### **BADANIA PRZEDKLINICZNE – TOKSYCZNOŚĆ RETIGABINY**

W badaniach nie stwierdzono szkodliwego wpływu retigabiny na układ rozrodczy szczurów oraz teratogenne działania u szczurów i królików. Nie obserwowano również toksycznego wpływu leku podawanego szczurom w okresie okołoporodowym i poporodowym [15]. U gryzoni lek może powodować skurcze pęcherza oraz zmniejszać ilość oddawanego moczu [48].

#### **BADANIA KLINICZNE – FARMAKOKINETYKA LEKU**

Retigabina bardzo dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i po 1,5 h od podania osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Jej biodostępność wynosi ~60%, a dieta o wysokiej zawartości tłuszczu nie wpływa znacząco na absorpcję [6], może jedynie nieznacznie wydłużać (do 2 h) czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu [14]. Lek ulega szybkiej dystrybucji (w przybliżeniu 6,2 L/kg), a z białkami wiąże się w ~80% [6]. Stałe stężenie w osoczu osiąga w trzecim dniu podawania, jest ono zależne od dawki, natomiast nie wpływa na nie akumulacja leku w ustroju [1].

W metabolizmie retigabiny nie bierze udziału cytochrom P450, podlega jedynie reakcjom glukuronidacji i acetylacji [31], a jej farmakokinetyka jest liniowa [24]. W wyniku glukuronidacji powstają N2 – i N4-glukuronid, niemające właściwości przeciwpadaczkowych. Natomiast w drugim szlaku, związek monoacetylowany AWD21-360, który w porównaniu z retigabiną ma słabsze działanie przeciwpadaczkowe, mimo podobnego okresu półtrwa-

nia w organizmie [35]. Wyniki badań sugerują, że glukuronidacja retigabiny jest katalizowana przez transferazę urydyno-5'-difosfoglukuronową (UGT): UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4 i UGT1A9 [35]. Natomiast acetylacja zachodzi głównie z udziałem N-acetylotransferazy 2 [18]. W pierwszej fazie badań klinicznych zaobserwowano, że stosunek między retigabiną, a jej metabolitem N4-glukuronidem jest stały [51]. Okres półtrwania retigabiny wynosi 6-10 h, podobnie jak okres połowicznej eliminacji leku i jego N-acetylowanego metabolitu (7-11 h). Klirens leku po dożylnym podaniu wynosi 0,4-0,6 L/h/kg [18].

Hermann i wsp. w badaniach farmakokinetycznych retigabiny zaobserwowali różnice w stężeniu leku zależne od płci. Stwierdzili, że po podaniu pojedynczej dawki (200 mg) u młodych mężczyzn zachodziła szybka absorpcja, a maksymalny poziom w osoczu lek osiągał prawie po 2 h. Eliminacja natomiast zachodziła z szybkością 0,67 L/h/kg, co oznacza, że okres półtrwania leku w organizmie wynosił ~8,5 h. Natomiast u kobiet zaobserwowano wyższe stężenie leku w osoczu (o około 56%), a jednocześnie klirens nerkowy pozostał na takim samym poziomie (0,68 L/h/kg) [32].

Przeprowadzono również badanie u 45 zdrowych mężczyzn rasy białej i czarnej, oceniające farmakokinetykę oraz bezpieczeństwo stosowania retigabiny przy podaniu doustnym. Pacjenci otrzymali pierwszego dnia pojedynczą dawkę leku, a przez następne 14 dni, 2 razy dziennie. Czterem grupom pacjentów podawano lek w dawkach: 200, 400, 500 i 600 mg/dobę, natomiast grupa 5 otrzymała wyjściową dawkę 100 mg/dobę, którą zwiększano stopniowo (co 4 dni), do osiągnięcia 700 mg/dobę w 15 dniu badania. Retigabina szybko wchłaniała się z przewodu pokarmowego, przy czym maksymalne stężenie (387 ng/ml dla 100 mg retigabiny) osiągała w ciągu 1,5 h. Okres półtrwania leku, u osób rasy białej, wynosił ~8 h, a klirens 0,7 L/h/kg. U pacjentów rasy czarnej klirens i objętość dystrybucji były niższe odpowiednio o 25 i 30%. Wysłano wniosek, że wynikać to może z różnic w N-glukuronidacji leku, zależnych od rasy [24].

Lek wydalany jest głównie z moczem, podany w jednorazowej, doustnej dawce 200 mg, eliminuje się w 14% z kałem i 84% z moczem (36% w postaci wolnej, 18% w postaci acetylowanej i 24% w postaci N-glukuronidu) [10]. U osób starszych zaobserwowano obniżony o około 30% klirens retigabiny w porównaniu z osobami młodymi, spowodowany prawdopodobnie zmianami degeneracyjnymi w nerkach związanymi z wiekiem. Podobnie u osób z lekkim uszkodzeniem nerek klirens retigabiny obniżał się o 25%, natomiast przy ciężkim uszkodzeniu różnica w porównaniu do zdrowych osób wynosiła nawet 50% [20].

#### **BADANIA KLINICZNE – INTERAKCJE RETIGABINY Z INNYMI LEKAMI**

Oceniono interakcję retigabiny z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. U osób zdrowych retigabina podana w 28 dniu stosowania fenobarbitalu (90 mg/dzień), nie wpływała na jego farmakokinetykę [8]. Podobnie w innym

badaniu obejmującym 15 zdrowych mężczyzn, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych retigabiny z fenobarbitalem [23].

U pacjentów z epilepsją zanotowano wzrost klirensu retigabiny podawanej z fenytoiną oraz karbamazepiną. Nie obserwowano natomiast wpływu kwasu walproinowego i topiramatu na farmakokinetykę retigabiny [25]. Analiza wyników innego badania klinicznego obejmującego 800 pacjentów nie wykazała żadnego enzymatycznego i pozaenzymatycznego wpływu leków przeciwpadaczkowych (fenytoiny, fenobarbitalu i karbamazepiny) na działanie retigabiny [8].

Natomiast w badaniu przeprowadzonych przez Hermanna i wsp. stwierdzono interakcję retigabiny z lamotryginą. Badaniem objęto 29 zdrowych mężczyzn podzielonych na dwie grupy. Jedna grupa (n=14) otrzymała jednorazową, doustną dawkę 200 mg retigabiny w dniach 1 i 7 oraz lamotryginę w dawce 25 mg w dniach 3-8. Natomiast grupa druga (n=15) jednorazową, doustną dawkę 200 mg lamotryginy w 1 i 17 dniu oraz retigabinę 200 mg dwa razy dziennie w dniach 6-8, następnie w tym samym schemacie 250 mg w dniach 9-11 oraz 300 mg w dniach 12-20 [33]. Retigabina dobrze wchłaniała się z przewodu pokarmowego, a jej okres półtrwania i klirens wynosiły odpowiednio 6,3±1,1 h oraz 0,69±1,4 l/h/kg. Lamotrygina podwyższała okres półtrwania retigabiny o 7,5% oraz zwiększała pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) o 15%. Jednocześnie obserwowano obniżenie klirensu retigabiny o 13%. Natomiast w drugiej badanej grupie obserwowano skrócenie okresu półtrwania i AUC lamotryginy odpowiednio o 15 i 18% w wyniku interakcji z retigabiną oraz wzrost klirensu leku prawie o 22%. Wysłunięto wniosek, że mechanizm tej interakcji jest związany prawdopodobnie z rywalizacją związków o wydalanie nerkowe, a nie o glukuronidację [33].

Nie stwierdzono wpływu retigabiny na poziom hormonów płciowych [30] oraz funkcję mięśnia sercowego, co wynika z braku jej powinowactwa do kanałów potasowych Kv 7.1 umiejscowionych w sercu [63].

## **BADANIA KLINICZNE – SKUTECZNOŚĆ**

Retigabina została zarejestrowana jako lek rekomendowany w leczeniu napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia u osób powyżej 18 roku życia [41]. Skuteczność leku w tego typu napadach padaczkowych oceniono w badaniach klinicznych fazy II i III [12,26,49]. Sugeruje się, że lek może być również skuteczny w napadach toniczno-klonicznych (podobnie jak kwas walproinowy, karbamazepina i fenytoina) oraz w drgawkach mioklonicznych (działanie podobne do kwasu walproinowego i etosuksymidu) [48].

### **Badania kliniczne faza II**

W randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach oceniających skuteczność retigabiny w napadach częściowych lek podawano 3 razy dziennie w dawkach 600, 900

i 1200 mg/dobę. Badaniem objęto 399 pacjentów w wieku 16-70 lat z występującymi niekontrolowanymi napadami padaczkowymi, mimo stosowania 1-2 leków przeciwpadaczkowych lub stymulatora nerwu błędnego. Kryterium włączenia były minimum 4 napady częściowe w ciągu miesiąca przez 8 tygodni, a przerwa między napadami nie mogła przekraczać 30 dni. Badanie trwało 16 tygodni, z czego przez pierwszych 8 tygodni zwiększano stopniowo dawkę leku, a przez następne 8 tygodni była ona stała. Badanie ukończyło 279 pacjentów, u których zaobserwowano zależne od dawki zmniejszenie częstotliwości napadów padaczkowych odpowiednio o 23,4% (600 mg/dobę), o 29,3% (900 mg/dobę) i o 35,2% (1200 mg/dobę). Dla porównania w grupie otrzymującej placebo zmniejszenie częstości napadów wynosiło 13,1%. Wskaźnik odpowiedzi na retigabinę (pacjenci z ponad 50% redukcją częstotliwości napadów) dla grup otrzymujących 600, 900 i 1200 mg/dobę wynosił odpowiednio 23, 32 i 33%, natomiast w grupie placebo 16% [49]. Do drugiej części badania włączono 222 pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali 600 lub 1200 mg retigabiny bądź placebo. Podczas tego etapu badań stopniowo zmieniano dawkę leku tak, aby osiągnąć 900 mg/dobę. U osób, które w pierwszym badaniu otrzymywały 900 mg retigabiny, nie zmieniono jej wielkości. Obserwowano zmniejszenie częstotliwości napadów padaczkowych częściowych o 48,3%, a wskaźnik odpowiedzi wyniósł 46,4% [6,8].

### **Badania kliniczne III fazy**

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu (Restore 1) z podwójnie ślełą próbą, oceniano skuteczność retigabiny w leczeniu napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia. Objęto nim 305 chorych w wieku 18-75 lat, a kryterium włączenia były minimum 4 napady w ciągu 28 dni mimo stosowania 1-3 leków przeciwpadaczkowych lub stymulatora nerwu błędnego. Pacjenci przez pierwsze 6 tygodni otrzymywali rosnące aż do 1200 mg/dobę dawki retigabiny, następnie 256 osób kontynuowało terapię przez 12 tygodni stałą dawką leku. Zmniejszenie częstotliwości napadów w ciągu 18 tygodni badania wynosiło 44,3% u pacjentów leczonych retigabiną i 17,5% u otrzymujących placebo. Wskaźnik odpowiedzi w grupach otrzymujących placebo i retigabinę wyniósł odpowiednio 17,8 i 44,4%. Dla porównania u osób, które kontynuowały leczenie stałą dawką retigabiny przez 12 tygodni, zmniejszenie częstości napadów wyniosło 54,5% (retigabina) i 18,9% (placebo), a wskaźnik odpowiedzi odpowiednio 55,5 i 22,6%. Odsetek pacjentów, którzy przerywali terapię z powodu działań niepożądanych wyniósł 26,8% (retigabina) i 8,6% (placebo) [26].

W kolejnym wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą (Restore 2), badano wpływ retigabiny na napady padaczkowe częściowe. Badanie obejmowało chorych w wieku 18-75 lat, cierpiących na napady padaczkowe częściowe, mimo stosowania 1-3 leków przeciwpadaczkowych. Kryterium włączenia były minimum 4 napady w ciągu 28 dni, a przerwa między nimi nie mogła być dłuższa niż 21 dni. Retigabinę podawano 538 pacjentom 3 razy dzien-

nie przez 4 tygodnie, zwiększając stopniowo dawkę, do osiągnięcia odpowiednio 600 lub 900 mg/dobę. Następnie badanie kontynuowano przez 12 tygodni u 471 pacjentów podając im stałą dawkę leku. Zaobserwowano zmniejszenie częstotliwości napadów padaczkowych wynoszące odpowiednio 27,9% dla 600 mg/dobę i 39,9% dla 900 mg/dobę. W grupie placebo obserwowano zmniejszenie częstotliwości napadów o 15,9%. Wskaźnik odpowiedzi na retigabinę wyniósł odpowiednio 38,6% (600 mg), 47% (900 mg), a w grupie placebo 18,9% [12].

Badano również działanie retigabiny w lekoopornej manii. Przeprowadzono 3-tygodniową obserwację chorych, którym podawano retigabinę w dawkach 600-1200 mg/dobę. Nie zaobserwowano poprawy u pacjentów zarówno w przypadku manii, jak i depresji [38].

### BADANIA KLINICZNE – BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA

W przeprowadzonych badaniach klinicznych retigabina została uznana za lek bezpieczny. Jej indeks terapeutyczny po podaniu doustnym wynosi 28,8 i jest korzystniejszy w porównaniu z wieloma innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Nie stwierdzono rozwoju tolerancji na lek, ani uzależnienia w czasie długotrwałej terapii.

W I fazie badań klinicznych na zdrowych ochotnikach ustalono, że maksymalna dawka tolerowana retigabiny

wynosi około 500 mg. U chorych na padaczkę dopuszcza się też wyższą dawkę, ale zwiększa się wówczas ryzyko wymiotów, nadmiernego pocenia się, hipotensji objawowej i bólów mięśniowych [1]. W badaniach klinicznych II i III fazy najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (u~5% pacjentów) były bóle i zawroty głowy, senność, zaburzenia koordynacji, zmęczenie, splątanie, ataksja, nudności, podwójne widzenia oraz zaburzenia pamięci i koncentracji. Częstość działań niepożądanych ze strony mięśnia sercowego była porównywalna z obserwowaną u pacjentów otrzymujących placebo i nie zależała od dawki retigabiny [47]. W badaniach III fazy u 3% pacjentów zaobserwowano zatrzymanie moczu, a u mniej niż 1% białkomocz, krwimocz, skąpomocz bądź nietrzymanie moczu i częstomocz [27].

### PODSUMOWANIE

Retigabina jest bardzo obiecującym lekiem przeciwpadaczkowym nowej generacji zarówno ze względu na unikalny mechanizm działania, jak i wysoki stopień bezpieczeństwa. Lek zarejestrowany jest do leczenia napadów padaczkowych częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia u osób dorosłych. Prowadzone są badania w kierunku możliwości zastosowania w innych typach padaczki, zaburzeniach związanych z nadpobudliwością neuronalną oraz jego działaniem neuroprotektynym.

### PIŚMIENNICTWO

- [1] Anand I.S., Shah J.S., Patel S.K., Patel C.N.: Retigabine: a novel anticonvulsant drug. *Indian J. Pharmacol.*, 2005; 37: 340-341
- [2] Argientieri T.M., Sheldon J.H., Bowlby M.R.: Methods for modulating bladder function. Patent US6348486, 2002
- [3] Armand V., Rundfeldt C., Heinemann U.: Effects of retigabine (D-23129) on different patterns of epileptiform activity induced by 4-aminopyridine in rat entorhinal cortex hippocampal slices. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 1999; 359: 33-39
- [4] Armand V., Rundfeldt C., Heinemann U.: Effects of retigabine (D-23129) on different patterns of epileptiform activity induced by low magnesium in rat entorhinal cortex hippocampal slices. *Epilepsia*, 2000; 41: 28-33
- [5] Baranowska M., Kozłowska H., Korbut A., Malinowska B.: Kanały potasowe w naczyniach krwionośnych ich znaczenie w fizjologii i patologii. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 596-605
- [6] Barrese V., Miceli F., Soldovieri M.V., Ambrosino P., Iannotti F.A., Cilio M.R., Tagliatalata M.: Neuronal potassium channel openers in the management of epilepsy: role and potential of retigabine. *Clin. Pharmacol.*, 2010; 2: 225-236
- [7] Barton M.E., Klein B.D., Wolf H.H., White S.: Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. *Epilepsy Res.*, 2001; 47: 217-227
- [8] Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H., Perucca E., Tomson T., White H.S.: Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). *Epilepsy Res.*, 2009; 83: 1-43
- [9] Blackburn-Munro G., Jensen B.S.: The anticonvulsant retigabine attenuates nociceptive behaviours in rat models of persistent and neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.*, 2003; 460: 109-116
- [10] Borlak J., Gasparic A., Locher M., Schupke H., Hermann R.: N-Glucuronidation of the antiepileptic drug retigabine: results from studies with human volunteers, heterologously expressed human UGTs, human liver, kidney, and liver microsomal membranes of Crigler-Nijjar type II. *Metabolism*, 2006; 55: 711-721
- [11] Boscica F., Annunziato L., Tagliatalata M.: Retigabine and flupirtine exert neuroprotective actions in organotypic hippocampal cultures. *Neuropharmacology*, 2006; 51: 283-294
- [12] Brodie M.J., Lerche H., Gil-Nagel H., Elger C., Hall S., Shin P., Nohria V., Mansbach H.: Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology*, 2010; 75: 1817-1824
- [13] Burbridge S.A., Clare J.J., Cox B., Dupere J., Hagan R.M., Xie X.: New uses for potassium channel openers. Patent WO1407768, 2001
- [14] Chung S.S.: Third-generation antiepileptic drugs for partial-onset seizures: lacosamide, retigabine, and eslicarbazepine acetate. *Eur. Neurol. J.*, 2009; 1: 1-11
- [15] Czuczwar P., Wojtak A., Cioszek-Czuczwar A., Turska-Parada J., Maciejewski R., Czuczwar S.J.: Retigabine: the newer potential antiepileptic drug. *Pharmacol. Rep.*, 2010; 62: 211-219
- [16] Dailey J.W., Cheong J.H., Ko K.H., Adams-Curtis L.E., Jobe P.C.: Anticonvulsant properties of D-20443 in genetically epilepsy-prone rats: prediction of clinical response. *Neurosci. Lett.*, 1995; 195: 77-80
- [17] De Sarro G., Di Paola E.D., Conte G., Pasculli M.P., De Sarro A.: Influence of retigabine on the anticonvulsant activity of some antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 2001; 363: 330-336
- [18] Deecks E.D.: Retigabine (Ezogabine) in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Drugs*, 2011; 25: 887-900

- [19] Dencker D., Dias R., Pedersen M.L., Husum H.: Effect of the new antiepileptic drug retigabine in a rodent model of mania. *Epilepsy Behav.*, 2008; 12: 49-53
- [20] Dencker D., Husum H.: Antimanic efficacy of retigabine in a proposed mouse model of bipolar disorder. *Behav. Brain Res.*, 2010; 207: 78-83
- [21] Dost K., Rostock A., Rundfeldt C.: The anti-hyperalgesic activity of retigabine is mediated by KCNQ potassium channel activation. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2004; 369: 382-390
- [22] Ebert U., Brandt C., Löscher W.: Delayed sclerosis, neuroprotection, and limbic epileptogenesis after status epilepticus in the rat. *Epilepsia*, 2002; 43 (Suppl. 5): 86-95
- [23] Ferron G.M., Patat A., Parks V., Rolan P., Troy S.M.: Lack of pharmacokinetics interaction between retigabine and phenobarbitone at steady-state in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2003; 56: 39-45
- [24] Ferron G.M., Paul J., Fruncillo M., Richards L., Knebel N., Getty J., Troy S.: Multiple-dose, linear, dose-proportional pharmacokinetics of retigabine in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, 2002; 42: 175-182
- [25] Ferron G.M., Saehdeo R., Partiot A., Fritz T., Althouse S., Troy S.: Pharmacokinetic interaction between valproic acid, topiramate, phenytoin or carbamazepine and retigabine in epileptic patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001; Abstract 69: 18
- [26] French J.A., Abou-Khalil B.W., Leroy R.F., Yacubian E.M.T., Shin P., Hall S., Mansbach H., Nohria V.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology*, 2011; 76: 1555-1563
- [27] Gil-Nagel A., Brodie M.J., Leroy R., Cyr T., Hall S., Castiglia M., Twomey C., VanLandingham K.: Safety and efficacy of ezogabine (retigabine) in adults with refractory partial-onset seizures: Interim results from two ongoing open-label studies. *Epilepsy Res.*, 2012; 102: 117-121
- [28] Gongadze N., Antelawa N., Kezeli T., Okudjava M., Pachkoria K.: The mechanisms of neuropodegenerative processes and current pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Georgian Med. News*, 2008; 155: 44-48
- [29] Hansen H.H., Andreasen J.T., Weikop P., Mirza N., Scheel-Krüger J., Mikkelsen J.D.: The neuronal KCNQ channel opener retigabine inhibits locomotor activity and reduces forebrain excitatory responses to the psychostimulants cocaine, methylphenidate and phencyclidine. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007; 570: 77-88
- [30] Hansen H., Loewen G., Shin P., Viejo A.: Lack of significant pharmacokinetic interaction between retigabine and oral contraceptive hormones. *Epilepsia*, 2008; Abstract 49: 113
- [31] Hempel R., Schupke H., McNeilly P.J., Heinecke K., Kronbach C., Grunwald C., Zimmermann G., Griesinger C., Engel J., Kronbach T.: Metabolism of retigabine (D-23129), a novel anticonvulsant. *Drug Metab. Dispos.*, 1999; 27: 613-622
- [32] Hermann R., Ferron G.M., Erb K., Knebel N., Ruus P., Paul J., Richards L., Cnota H.P., Troy S.: Effects of age and sex on the disposition of retigabine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2003; 73: 61-70
- [33] Hermann R., Knebel N.G., Niebch G., Richards L., Borlak J., Locher M.: Pharmacokinetic interaction between retigabine and lamotrigine in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2003; 58: 795-802
- [34] Hetka R., Rundfeldt Ch., Heinemann U., Schmitz D.: Retigabine strongly reduces repetitive firing in rat entorhinal cortex. *Eur. J. Pharmacol.*, 1999; 386: 165-171
- [35] Hiller A., Nguyen N., Strassburg C.P., Li Q., Jainta H., Pechstein B., Ruus P., Engel J., Tukey R.H., Kronbach T.: Retigabine n-glucuronidation and its potential role in enterohepatic circulation. *Drug Metab. Dispos.*, 1999; 27: 605-612
- [36] Hirano K., Kuratani K., Fujiyoshi M., Tashiro N., Hayashi E., Kinoshita M.: Kv7.2-7.5 voltage-gated potassium channel (KCNQ2-5) opener, retigabine, reduces capsaicin-induced visceral pain in mice. *Neurosci. Lett.*, 2007; 413: 159-162
- [37] Kapetanovic I.M., Yonekawa W.D., Kupferberg H.J.: The effects of D-23129, a new experimental anticonvulsant drug, on neurotransmitter amino acids in the rat hippocampus in vitro. *Epilepsy Res.*, 1995; 22: 167-173
- [38] Kaufmann K.R.: Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders. *Epilepsy Behav.*, 2011; 21: 1-11
- [39] Kharkovets T., Hardelin J.P., Safieddine S., Schweizer M., El-Amraoui A., Petit C., Jentsch T.: KCNQ, a K<sup>+</sup> channel mutated in a form of dominant deafness, is expressed in the inner ear and the central auditory pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 4333-4338
- [40] Korsgaard M.P., Hartz B.P., Brown W.D., Ahring P.K., Strøbæk D., Mirza N.R.: Anxiolytic effects of maxipost (BMS-204352) and retigabine via activation of neuronal Kv7 channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005; 314: 282-292
- [41] Lasoń W., Dudra-Jastrzębska M., Rejdak K., Czuczwar S.J.: Basic mechanisms of antiepileptic drugs and their pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions: an update. *Pharmacol. Rep.*, 2011; 63: 271-292
- [42] Lawrence J.J., Rogawski M.A., McBain C.J.: The Kv7KCNQ/M channel opener ICA-027243 arrests interneuronal firing and reduces interneuronal network synchrony in the hippocampus: novel insights into the antiepileptic action of Kv7 channel openers. *Epilepsia*, 2007; 48: 361
- [43] Mora G., Tapia R.: Effects of retigabine on the neurodegeneration and extracellular glutamate changes induced by 4-aminopyridine in the rat hippocampus in vivo. *Neurochem. Res.*, 2005; 30: 1557-1565
- [44] Munro G., Erichsen H.K., Mirza N.R.: Pharmacological comparison of anticonvulsant drugs in animal models of persistent pain and anxiety. *Neuropharmacology*, 2007; 53: 609-618
- [45] Nickel B., Shandra A., Godlevsky L., Mazarati A., Kupferberg H., Szelenyi I.: Anticonvulsant activity of D-20443. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1993; Abstract 347: 142
- [46] Nielsen A.N., Mathiesen C., Blackburn-Munro G.: Pharmacological characterisation of acid-induced muscle allodynia in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004; 487: 93-103
- [47] Porter R.J., Burdette D.E., Gil-Nagel A., Hall S.T., White R., Shaikh S., DeRossett S.E.: Retigabine as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures: Integrated analysis of three pivotal controlled trials. *Epilepsy Res.*, 2012; 101: 103-112
- [48] Porter R.J., Nohria V., Rundfeldt C.: Retigabine. *Neurotherapeutics*, 2007; 4: 149-154
- [49] Porter R.J., Partiot A., Sachdeo R., Nohria V., Alves W.M.: Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology*, 2007; 68: 1197-1204
- [50] Postma T., Krupp E., Li X.L., Post R.M., Weiss S.R.: Lamotrigine treatment during amygdala-kindled seizure development fails to inhibit seizures and diminishes subsequent anticonvulsant efficacy. *Epilepsia*, 2000; 41: 1514-1521
- [51] Rejdak K., Luszczki J.J., Błaszczuk B., Chwedorowicz R., Czuczwar S.J.: Clinical utility of adjunctive retigabine in partial onset seizures in adults. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2012; 8: 7-14
- [52] Richter A., Sander S.E., Rundfeldt C.: Antidystonic effects of Kv7 (KCNQ) channel openers in the dtsz mutant, an animal model of primary paroxysmal dystonia. *Br. J. Pharmacol.*, 2006; 149: 747-753
- [53] Rostock A., Tober C., Rundfeldt C., Bartsch R., Engel J., Polymeropoulos E.E., Kutscher B., Löscher W., Hönack D., White H.S., Wolf H.H.: D-23129: a new anticonvulsant with a broad spectrum



activity in animal models of epileptic seizures. *Epilepsy Res.*, 1996; 23: 211-223

- [54] Rundfeldt C.: The new anticonvulsant retigabine (D-23129) acts as an opener of K<sup>+</sup> channels in neuronal cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 1997; 336: 243-249
- [55] Rundfeldt C., Netzer R.: Investigations into the mechanism of action of the new anticonvulsant retigabine. Interactions with GABAergic and glutamergic neurotransmission and with voltage gated ion channels. *Arzneimittelforschung*, 2000; 50: 1063-1070
- [56] Sander S.E., Lemm C., Lange N., Hamann H., Richter R.: Retigabine, a Kv7 (KCNQ) potassium channel opener, attenuates L-DOPA-induced dyskinesias in 6-OHDA-lesioned rats. *Neuropharmacology*, 2012; 62: 1052-1061
- [57] Sandhhiya S., Dkhar S.A.: Potassium channels in health, disease & development of channel modulators. *Indian J. Med. Res.*, 2009; 129: 223-232
- [58] Seyfried J., Evert B.O., Rundfeldt Ch., Schulz J.B., Kovar K.A., Klockgether T., Wüllner U.: Flupirtine and retigabine prevent L-glutamate toxicity in rat pheochromocytoma PC 12 cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000; 400: 155-166
- [59] Sils G.J., Rundfeldt C., Butler E., Forrest G., Thompson G.G., Brodie M.J.: A neurochemical study of the novel antiepileptic drug retigabine in mouse brain. *Pharmacol. Res.*, 2000; 42: 553-557
- [60] Srivastava A.K., White H.S.: Retigabine decreases behavioral and electrographic seizures in the lamotrigine-resistant amygdala kindled rat model of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia*, 2005; 46: 217-218
- [61] Tober C., Rostock A., Rundfeldt C., Bartsch R.: D-23129: a potent anticonvulsant in the amygdala kindling model of complex partial seizures. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996; 303: 163-169
- [62] Wickenden A.D., Yu W., Zou A., Jegla T, Wagoner P.K.: Retigabine, a novel anti-convulsant, enhances activation of KCNQ2/Q3 channels. *Mol. Pharmacol.*, 2000; 58: 591-600
- [63] Wuttke T.V., Seebohm G., Bail S., Maljevic S., Lerche H.: The new anticonvulsant retigabine favors voltage-dependent opening of the Kv7.2 (KCNQ2) channel by binding to its activation gate. *Mol. Pharmacol.*, 2005; 67: 1009-1017

---

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.