

**Lek. med. Agnieszka Janowska**

**Tytuł rozprawy doktorskiej: „Wpływ wybranych antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II na aktywność przeciwdrgawkową niektórych klasycznych i nowych leków przeciwpadaczkowych w modelu uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych u myszy”**

**Promotor rozprawy: Prof. dr hab. n. med. Stanisław J. Czuczwar**

### **Streszczenie**

Padaczka (łac. epilepsia) to powszechnie występująca choroba ujawniająca się w sposób napadowy o przebiegu przewlekłym i nawracającym. Należy do najczęstszych schorzeń neurologicznych przy czym częstość występowania jej w Polsce jest podobna jak na świecie i wynosi 0,5-1% populacji.

Według danych WHO ponad 80% osób w wieku podeszłym cierpi przynajmniej na jedną chorobę przewlekłą, w tym najczęściej choroby układu krążenia, przewodu pokarmowego lub choroby psychiczne.

Współistnienie padaczki i chorób sercowo-naczyniowych zwiększa się wraz z wiekiem. Częstość zachorowań na padaczkę wśród osób powyżej 70rż. jest istotnie statystycznie większa niż wśród osób między 51 a 70rż.

W związku z powyższym z wiekiem u ludzi starszych pojawia się konieczność zażywania kilku, a niekiedy nawet do 10 różnych leków. Leki stosowane w innych chorobach, np. w nadciśnieniu tętniczym, chorobie niedokrwiennej serca i/lub niewydolności serca, cukrzycy czy chorobach płuc mogą wchodzić w interakcje z lekami przeciwpadaczkowymi. Szereg leków, jak np. neuroleptyki, przeciwdepresyjne, niesteroidowe przeciwzapalne, opioidy czy nawet bronchodilatatory może potencjalnie wywołać lub nasilić napady padaczkowe.

Celem mojej pracy było zbadanie ewentualnych interakcji pomiędzy wybranymi 2 antagonistami receptora AT-1 angiotensyny II (losartan, telmisartan), lekami stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a niektórymi z leków przeciwpadaczkowych klasycznych (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, walproinian magnezu) oraz nowej generacji (lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina, tiagabina, topiramata).

W przeprowadzonych badaniach jako model padaczki eksperymentalnej u zwierząt posłużyły drgawki elektryczne u myszy (test maksymalnego wstrząsu elektrycznego, tzw. MES - maximal electroshock). Stanowią one uznany, doświadczalny model drgawek toniczno-klonicznych oraz do pewnego stopnia częściowych, wtórnie uogólniających się napadów u ludzi. Na podstawie badań doświadczalnych na zwierzętach opracowano wiele metod wywoływania drgawek doświadczalnych, które mogłyby odpowiadać typom padaczki u ludzi. Drgawki u myszy wywoływane elektrowstrząsem, powodującym toniczny wyprost kończyn tylnych, stanowią model uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (tzw. napadów "dużych") i do pewnego stopnia, częściowych z wtórnym uogólnieniem u ludzi. Służą one do oceny działania przeciwdrgawkowego klasycznych i nowych LPP oraz do oceny interakcji z innymi, równolegle stosowanymi lekami, stosowanymi dodatkowo z powodu innych schorzeń towarzyszących padaczce np. nadciśnieniu tętniczemu.

Efekty niepożądane badanych kombinacji leków zostały określone w testach komina (koordynacja ruchowa) i biernego unikania (pamięć długoterminowa).

W celu wykluczenia ewentualnych interakcji farmakokinetycznych zostały zbadane wolne poziomy leków przeciwpadaczkowych w surowicy krwi i mózgu zwierząt - metodą immunofluorescencji (klasyczne leki przeciwpadaczkowe oraz topiramatu) oraz metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (pozostałe nowe leki przeciwpadaczkowe). Przeprowadzone doświadczenia pozwolą na określenie wpływu leków hipotensyjnych na działanie przeciwdrgawkowe klasycznych i nowych leków przeciwpadaczkowych.

Zbadanie interakcji pomiędzy LPP (klasycznymi i nowymi) a lekami hipotensyjnymi w teście drgawek elektrycznych u myszy pozwoli na opracowanie nowych sugestii, co do bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania tych grup leków a być może także pozwoli uniknąć działań niepożądanych i właściwie kontrolować zarówno padaczkę jak i nadciśnienie tętnicze i/lub niewydolność serca.

W niniejszych badaniach stwierdzono, że jednorazowe podanie losartanu i telmisartanu nie podwyższało elektrycznego progu pobudliwości drgawkowej u myszy. Żaden ze stosowanych leków blokujących receptor AT1 dla angiotensyny II nie wpływał na działanie przeciwdrgawkowe karbamazepiny, fenytoiny, fenobarbitalu a także okskarbazepiny w teście MES. Badane leki hipotensyjne nie wpływały na aktywność przeciwdrgawkową tiagabiny. Losartan i telmisartan, zastosowane w dawkach nie wpływających na elektryczny próg pobudliwości drgawkowej, nasilały

efekt przeciwdrgawkowy walproinianu magnezu. Kombinacja telmisartanu z walproinianem wydaje się być korzystniejsza i bezpieczniejsza niż połączenie walproinianu z losartanem, gdyż ten ostatni zaburzył koordynację ruchową u myszy. To samo działanie niepożądane obserwowano w przypadku połączenia losartanu z tiagabiną lub z gabapentyną oraz telmisartanu z tiagabiną. Działanie ochronne gabapentyny i lamotryginy zostało istotnie nasilone przez losartan, a działanie przeciwdrgawkowe topiramatu wzmocnił telmisartan. Badani antagoniści AT1 w skojarzeniu z zastosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi nie wpływali na zaburzenia pamięci długotrwałej u myszy.

Powyższe dane doświadczalne nie mogą odnosić się bezpośrednio do ludzi, ale mogą stanowić ważny wstęp do badań klinicznych. Wyniki mojej pracy wskazują, że losartan i telmisartan mogą nasilać działanie przeciwdrgawkowe niektórych leków przeciwpadaczkowych u pacjentów z padaczką. Jednakże niektórym kombinacjom mogą towarzyszyć działania niepożądane.

## Summary

Epilepsy is the most common neurological and chronic disease manifesting paroxysmal and recurrent attacks. The prevalence of epilepsy in Poland is similar to 0.5-1% of the population and does not differ from the worldwide data.

According to WHO data, more than 80% of elderly people suffer from at least one chronic disease, including the most common cardiovascular diseases, gastrointestinal or mental illnesses. Coexistence of epilepsy and cardiovascular diseases increases with age. The incidence of epilepsy among people over 70 years it is significantly higher than among persons between 51 and 70 years.

Accordingly, with age in the elderly there is a necessity to use several, sometimes even up to 10 different drugs. Drugs used in other diseases, eg. hypertension, ischemic heart disease and / or heart failure, diabetes or lung diseases may interact with antiepileptic agents. A number of drugs, such as neuroleptics, antidepressants, nonsteroidal anti-inflammatory, opioids or even bronchodilators may potentially cause or aggravate seizures.

The aim of this dissertation was to investigate the possible interactions between selected 2 receptor angiotensin II (AT-1) antagonists (losartan, telmisartan), drugs used to treat high blood pressure, and some of classic antiepileptic drugs (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, valproate magnesium) and a new generation of these drugs (lamotrigine, gabapentin, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate).

In this study, as a model of epilepsy in experimental animals, electrical convulsions were used in mice (maximal electroshock test, the so-called MES - maximal electroshock). They may serve as an experimental model of tonic-clonic seizures and to some extent of partial seizures secondarily generalized in humans. Side effects of the drug combinations studied were determined in the following tests: the chimney test (evaluating motor coordination) and passive avoidance (long-term memory). In order to exclude possible pharmacokinetic interactions, free concentrations of antiepileptic drugs in animal serum and brain – were estimated by immunofluorescence (classic antiepileptic drugs and topiramate) and by high performance liquid chromatography (other new antiepileptic drugs). Consequently,

the performed experiments allowed to determine the effects of antihypertensive drugs on the anticonvulsant activity of classic and newer antiepileptic drugs (AEDs).

Examination of the interactions between the AEDs (classic and newer) and antihypertensive drugs against electroconvulsions mice will develop new suggestions about the safety of the concomitant use of these classes of drugs and perhaps also data on how to avoid adverse effects and adequately control both epilepsy and hypertension and / or heart failure.

In the present study, it was found that a single administration of losartan and telmisartan did not increase the seizure threshold in mice. Combinations of drugs blocking the AT1 receptor for angiotensin II with AEDs (carbamazepine, fenobarbital, phenytoin, oxcarbazepine) did not affect their anticonvulsant activity. The obtained results indicate that studied antihypertensive drugs (losartan and telmisartan) did not influence the anticonvulsant activity of tiagabine. Further, telmisartan and losartan, potentiated the anticonvulsant effect of valproate magnesium. This particular combination (valproate and telmisartan) appears to be more beneficial and safer than the combination of valproate with losartan, as the latter disturbed motor coordination in mice. The same side effect was observed in the case of a combined treatment with gabapentin (or tiagabine) and losartan or tiagabine with telmisartan. The protective effect of gabapentin and lamotrigine was significantly enhanced by losartan, and that of topiramate by telmisartan. The positive combinations of AT1 antagonists with AEDs in terms of their increased anticonvulsant effects remained without significant impairment of long-term memory.

To the degree, the experimental data may be transferred to clinical conditions, the results of this dissertation indicate that losartan and telmisartan may potentiate the protective activity of some AEDs in patients with epilepsy. However, some combinations may be accompanied by enhanced side effects.