

(71)

Wpływ wigabatryny na pole widzenia i badania elektrofizjologiczne u chorych na padaczkę

Influence of vigabatrin on visual field and electrophysiological tests in patients with epilepsy

Małgorzata Mrugacz, Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Z Kliniki Okulistyki Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk

Summary: Vigabatrin (VGB) is a new antiepileptic drug, that acts by the irreversible inhibition of gamma-aminobutyric acid (GABA) aminotransferase. Chronic antiepileptic therapy with VGB is associated with visual field defects and electrophysiological changes.

Słowa kluczowe: padaczka, wigabatryna, pole widzenia, badania elektrofizjologiczne.
Key words: epilepsy, vigabatrin, visual field, electrophysiology.

Ostatnie lata ubiegłego wieku dominowały w neurologii pod hasłem „Dekada Mózgu”. Okres ten cechował się znacznym postępem epileptologii. W krótkim czasie pojawiło się wiele nowych leków przeciwpadaczkowych, które powiększyły grupę preparatów tzw. III generacji i zdecydowanie zwiększyły możliwości leczenia padaczki. Zaliczyć do nich należy wigabatrynę, oxcarbazepinę, lamotryginę, tiagabinę, gabapentynę i topiramit (1,5).

Wigabatryna

Wigabatryna (VGB, γ -winylo-GABA) jest strukturalnym analogiem kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Grupa winylowa leku wiąże się z częścią enzymu transaminazy GABA (GABA-T), przekształcającego GABA do semialdehydu bursztynianowego. Unieczynnia go nieodwracalnie, powodując tym samym zwiększenie stężenia GABA w mózgu i podniesienie progu pobudliwości drgawkowej (1). VGB szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając najwyższe stężenie w surowicy w ciągu 1-2 godz. po podaniu. Rodzaj i czas przyjmowania pokarmów nie wpływają na wchłanianie VGB z przewodu pokarmowego. VGB nie wiąże się z białkami osocza. Nie wchodzi w interakcje z lekami wykazującymi wysokie powinowactwo do białek. Brak wiązania z białkami osocza powoduje, że cała frakcja leku jest frakcją wolną. W związku z tym lek rozmieszcza się dość równomiernie w wielu tkankach.

Wigabatryna przenika do ośrodkowego układu nerwowego zarówno poprzez barierę krew – mózg, jak też barierę krew – płyn mózgowo-rdzeniowy (5,10). Bariera krew – mózg odgrywa znaczącą rolę w patogenezie i leczeniu padaczki. Tworzy ją śródbłonek włośniczek ośrodkowego układu nerwowego. Naczynia te mają unikatowe właściwości, odróżniające je od kapilar innych narządów. Poszczególne komórki śródbłonek naczyniowego włośniczek mózgowych połączone są bardzo ścisłymi zespoleniami, które stanowią anatomiczne podłoże bariery krew – mózg na poziomie

ultrastrukturalnym. Inną cechą komórek endotelialnych w mózgu jest brak fenestracji, tj. okienkowatych szczelin. Komórki te są zatem pozbawione „wewnątrzkomórkowego szczelinowatego przejścia”, obecnego we włośniczkach innych narządów. Wykazują ponadto znacznie słabszą czynność mikropinocytarną, a także zawierają większą liczbę mitochondriów. Endotelium mózgowia ma wyższy niż w innych narządach opór elektryczny, z czym należy wiązać zmniejszone przechodzenie substancji zjonizowanych przez ścianę naczynia. Wiele zjawisk patologicznych, np. guzy, obrzęk i niedokrwienie mózgu, a także nadciśnienie tętnicze czy też padaczka, charakteryzuje się zwiększeniem przepuszczalności bariery, ekspozując komórkę nerwową na wpływ środowiska krwi, co samo przez się stanowi istotny aspekt w patofizjologii tych schorzeń.

W odróżnieniu od bariery krew – mózg bariera krew – płyn mózgowo-rdzeniowy ma charakter bardziej funkcjonalny niż anatomiczny. Jej położenie i budowa morfologiczna nie są jednoznacznie sprecyzowane. Uważa się, że stanowi ją zespół mechanizmów i tkanek znajdujących się pomiędzy krwiobiegiem a płynem mózgowo-rdzeniowym, wypełniającym przestrzeń podpajęczynówkową.

Obecnie nierozstrzygnięty jest problem, czy VGB przenika do OUN poprzez bierną dyfuzję, czy też obecne są mechanizmy wspomagające ten transport.

VGB nie jest metabolizowana w wątrobie i jest wydalana w postaci niezmienionej, dzięki czemu nie wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami. Główną drogą eliminacji z ustroju jest wydalanie przez nerki w postaci niezmienionej (1,5).

VGB jest stosowana w tabletkach 500 mg (preparat Sabril). Podaje się ją zwykle dwa razy dziennie.

Objawy niepożądane leczenia wigabatryną

Wigabatryna, stosowana w praktyce klinicznej od 1989 roku, jest powszechnie uważana za lek przeciwpadaczkowy stosunkowo dobrze tolerowany i pozbawiony poważniejszych działań niepożąda-

nych (5). W wieloośrodkowych badaniach klinicznych obejmujących ponad dwa tysiące pacjentów leczonych VGB tylko 5-15% przerwało terapię ze względu na działania niepożądane w okresie od 5 miesięcy do 5 lat od rozpoczęcia leczenia.

Większość tych objawów dotyczy ośrodkowego układu nerwowego. Najczęstszymi skargami są senność, występująca u 13% chorych, i zmęczenie, pojawiające się u 9% pacjentów. Inne objawy ośrodkowe, takie jak bóle i zawroty głowy, dezorientacja, ataksja, problemy z pamięcią i bezsensowność zdarzają się u mniej niż 4% chorych. Zwykle są nieznacznie nasilone i ustępują w krótkim czasie.

Sygnalizowano sporadyczne przypadki skarg na zaburzenia widzenia u leczonych VGB w postaci niewyraźnego widzenia, błysków i dwojenia. Objawy te występowały u około 1,6%. Po raz pierwszy ubytek pola widzenia (VFD – visual field defect) u pacjentów leczonych wigabatryną opisano w 1997 roku (2). Od tego czasu zaczęły się pojawiać doniesienia o podobnych przypadkach.

Częstość występowania zmian w polu widzenia i charakter zaburzeń wzrokowych u leczonych VGB

Zdania dotyczące częstości zagrożenia wzrokowymi objawami niepożądanymi pod wpływem leczenia wigabatryną są rozbieżne. Wilton i wsp. stwierdzili, że ryzyko wystąpienia zaburzeń w polu widzenia związanych z VGB wynosi 7 na 1000 (15). Ostatnie badania perymetryczne pola widzenia większych grup pacjentów i porównanie z populacją chorych leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi wskazują, że częstość zaburzeń pola widzenia wynosi od 30% do około 50%, a nawet ponad 70% (6,7,11,13,14). Grupy pacjentów w poszczególnych badaniach były zróżnicowane pod względem wieku, czasu trwania padaczki i leczenia VGB oraz dawek leku. Stosowano też różne techniki oceny pola widzenia.

Obserwuje się symetryczny ubytek w kwadrantach przynosowych, z zaoszczędzeniem kwadrantów skroniowych. Zmiany lokalizują się w początkowym stadium w okolicy przynosowej, a następnie rozprzestrzeniają się obrączkowato ku górze i ku dołowi, zaoszczędzając część skroniową. Widzenie centralne również nie ulega osłabieniu. Zaoszczędzenie kwadrantów skroniowych pozwala utrzymać wystarczającą orientację przestrzenną ze względu na pokrywanie się przynosowych obszarów pola widzenia. Ubytek przez większość pacjentów nie jest zauważany. Brak subiektywnych objawów zgłaszanych przez chorych leczonych wigabatryną sprawia, że VFD jest rzadko wykrywany i właściwie możliwy do stwierdzenia tylko w badaniu perymetrycznym pola widzenia. Przy dłuższym stosowaniu leku ubytki w polu widzenia mogą mieć charakter zawężenia koncentrycznego do 10-30 stopni. Ponadto część pacjentów zgłasza zaburzenia widzenia w postaci zamazanego widzenia lub migoczącego światła. W badaniu stwierdzano obniżenie ostrości wzroku nawet do 5/10 (7,11,13,14).

Zmiany w polu widzenia u leczonych VGB częściej spotyka się u mężczyzn niż u kobiet oraz w wieku dorosłym. Wykazano dodatnią korelację między stopniem ciężkości zaburzeń pola widzenia a dawką wigabatryny powyżej 1500 mg na dobę oraz czasem trwania leczenia powyżej 2 lat (7,11,14,15).

U większości pacjentów dorosłych z VFD leczonych długotrwale VGB po odstawieniu leku zaburzenia w polu widzenia utrzymują się na tym samym poziomie. Większość danych wskazuje, że ograniczenie pola widzenia ma charakter nieodwracalny, a możliwe jest

nawet pogorszenie w przypadku kontynuacji leczenia VGB (2,8,9). Jednakże jeśli odpowiednio wcześniej odstawi się lek, zaburzenia w polu widzenia są odwracalne (4).

Patomechanizm ubytków w polu widzenia i zmiany elektrofizjologiczne u leczonych wigabatryną

Dokładny mechanizm powstawania ubytków pola widzenia w przebiegu terapii VGB nie jest jeszcze dokładnie poznany. Wiadomo, że GABA jest neuroprzebieżnikiem uczestniczącym w procesach hamowania w siatkówce, obejmujących komórki zwojowe i amakrynowe. Odgrywa też rolę w czynności przewodzenia bodźców z komórek receptorowych do zwojowych siatkówki. VGB natomiast zwiększa poziom GABA przez blokowanie transaminazy GABA. Wigabatryna, pokonując barierę krew – siatkówka, gromadzona jest w komórkach Müllera. Wykazano, że VGB ma większy wpływ na poziom GABA w siatkówce niż w korze mózgowej. Ponadto stwierdzono występowanie większej liczby receptorów GABA_C w stosunku do GABA_A w pręcikach niż w czopkach. Aktywacja receptora GABA_C ma wpływ na zwiększenie amplitudy fali b elektrotretinogramu, aktywacja zaś GABA_A powoduje jej obniżenie (3,12).

Badania ostatnich lat dowodzą zmniejszenia liczby komórek zwojowych siatkówki i włókien nerwu wzrokowego w nerwie wzrokowym, skrzyżowaniu i paśmie wzrokowym oraz powstania zmian zanikowych części obwodowej siatkówki w wyniku leczenia VGB. Te zmiany sugerują, że miejscem pierwotnego uszkodzenia siatkówki są komórki zwojowe, co ma wpływ na nieodwracalny charakter zmian w polu widzenia (9).

W elektrotretinogramach (ERG) pacjentów leczonych wigabatryną stwierdza się obniżenie amplitudy fali b, wydłużenie czasu latencji fali b czopków i pręcików oraz potencjałów oscylacyjnych. Zmiany w ERG korelują ze stopniem zawężenia pola widzenia. Badania elektrookulograficzne (EOG) wykazują obniżony wskaźnik Ardena (iloraz maksymalnej amplitudy otrzymanej przy adaptacji do światła i minimalnej amplitudy przy adaptacji do ciemności x 100). Wysokie dawki wigabatryny mają wpływ na korelację między wskaźnikiem Ardena a amplitudą fali b czopków w zapisie ERG (6,13). Wyniki te potwierdzają dysfunkcję na poziomie wewnętrznej warstwy siatkówki.

Reasumując, należy podkreślić, że z uwagi na bezobjawowy charakter zmian w polu widzenia dysfunkcja może być wykryta tylko badaniami pola widzenia i elektrofizjologicznymi. Stąd też jest łatwa do przeoczenia. Zaleca się więc perymetryczne badanie pola widzenia wykonywane przed włączeniem leku i 3-4 razy do roku u leczonych wigabatryną. Pozwoli to w porę wykryć przypadki zawężenia pola widzenia, aby rozważyć decyzję o odstawieniu tego leku.

PIŚMIENNICTWO: 1. Browne T. R.: *Pharmacokinetics of antiepileptic drugs*. Neurology, 1998, 51 (Suppl. 4), 2-7. 2. Eke T., Talbot J. F., Lawden M.: Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Br. Med. J., 1997, 314, 180-181. 3. Euler T., Wassle H.: *Diffrent contribution of GABA (A) receptors in rod and cone bipolar cells in the rat retinal slice*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1997, 38, 1141. 4. Graniewski-Wijnands H. S., van der Torren K.: *Electro-ophthalmological recovery after withdrawal from vigabatrin*. Doc. Ophthalmol., 2002, 104 (2), 189-194. 5. Grant S. M., Heel R. C.: *Vigabatrin – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic*

properties, and therapeutic potential in epilepsy. *Drugs*, 1991, 41 (6), 889-926. **6.** Jensen H., Sjo O., Uldall P., Gram L.: *Vigabatrin and retinal changes*. *Doc. Ophthalmol.*, 2002, 104 (2), 171-180. **7.** Manuchehri K., Goodman S., Siviter L., Nightingale S.: *A controlled study of vigabatrin and visual abnormalities*. *Br. J. Ophthalmol.*, 2000, 84, 499-505. **8.** Nousiainen I., Mantjarvi M., Kalviainen R.: *No reversion in vigabatrin-associated visual field defects*. *Neurology*, 2001, 57 (100), 1916-1917. **9.** Ravindran J., Blumbergs P., Crompton J., Pietris G., Waddy H.: *Visual fields loss associated with vigabatrin: pathological correlations*. *J. Neurol. Psychiatry*, 2001, 70 (6), 787-789. **10.** Reiber H.: *Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases*. *J. Neurol. Sci.*, 1994, 122, 189-203. **11.** Schmitz B., Schmidt T., Jokiel B., Pfeiffer S., Tiel-Wilck K., Ruther K.: *Visual field constiction in epilepsy patients treated with vigabatrin and other antiepileptic drugs: A prospective study*. *J.*

Neurol., 2002, 249 (4), 469-475. **12.** Sills G. J., Patsalos P. N., Butler E., Forrest G., Ratnaraj N., Brodie M. J.: *Visual field constriction: accumulation of vigabatrin but not tiagabine in the retina*. 2001, 57 (2), 196-200. **13.** van der Torren K., Graniewski-Wijnands H. S., Polak B. C.: *Visual field and electrophysiological abnormalities due to vigabatrin*. *Doc. Ophthalmol.*, 2002, 104 (2), 181-188. **14.** Vanhatalo S., Nousiainen I., Eriksson K., Rantala H., Vainionpaa L., Mustonen K., Aarimaa T., Alen R., Aine M. R., Byring R., Hirvasniemi A., Nuutila A., Walden T., Ritanen-Mohammed U. M., Karttunen-Lewandowski P., Pohjola L. M., Kaksonen S., Jurvelin P., Granstrom M. L.: *Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin*. *Epilepsia*, 2002, 43 (7), 748-756. **15.** Wilton L. V., Stephens M. D., Mann R. D.: *Visual field defect associated with vigabatrin: observational cohort study*. *Br. Med. J.*, 1999, 319, 1165-1166.

Praca wpłynęła do Redakcji 16.09.2002 r. (151).

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Małgorzata Mrugacz
Klinika Okulistyki Dziecięcej
ul. J. Waszyngtona 17
15-247 Białystok

1/2 cz-b

opis preparatu

OCULOTECT

z Kontaktologii 2/2003