

# Farmaci Antiepilettici



# Epilessia

**Epilessia:** Patologia neurologica caratterizzata da una continuata predisposizione a crisi epilettiche e dalle conseguenze neurobiologiche, fisiche, psicologiche, cognitive e sociali associate a questa condizione

**Crisi epilettica:** Episodi transitori con sintomi e manifestazioni dovute ad una eccessiva attività neuronale nel cervello

Tutte le forme di epilessia sono originate da una eccessiva scarica di impulsi nervosi che può causare disturbi di tipo chimico-fisico o di attività elettrica cerebrale

L'epilessia può essere controllata ma non curata; in alcuni casi può regredire spontaneamente (epilessia infantile)

# Epilessia: Classificazione

## I. Crisi Parziali (focali o locali)

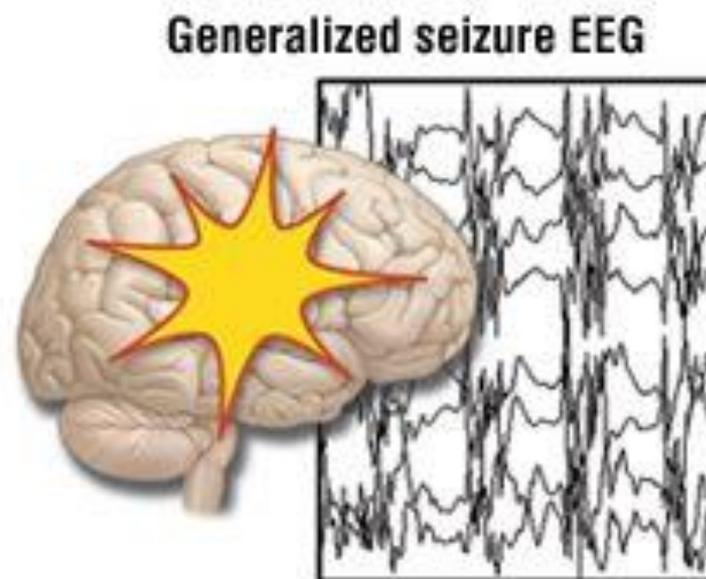
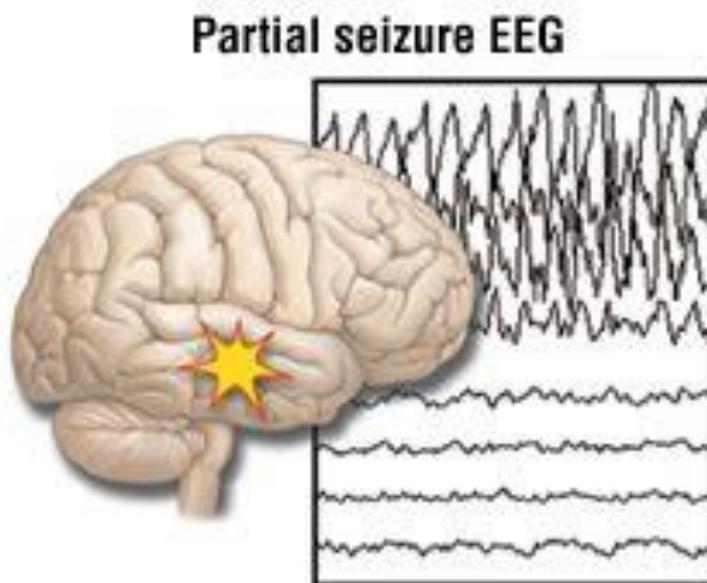
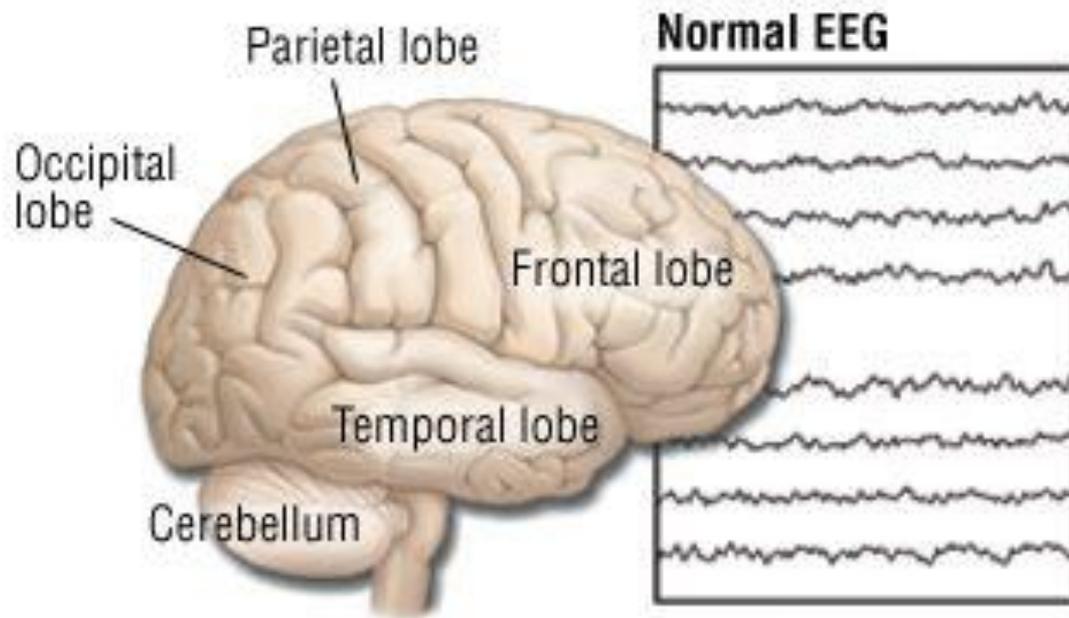
- A. **Semplici:** Mantenimento della coscienza; la sintomatologia dipende dall'area coinvolta.
- B. **Complesse:** Caratterizzate da allucinazioni sensoriali, distorsione mentale e perdita di coscienza, disfunzione motoria. Possono evolvere in attacchi generalizzati.

## II. Crisi Generalizzate

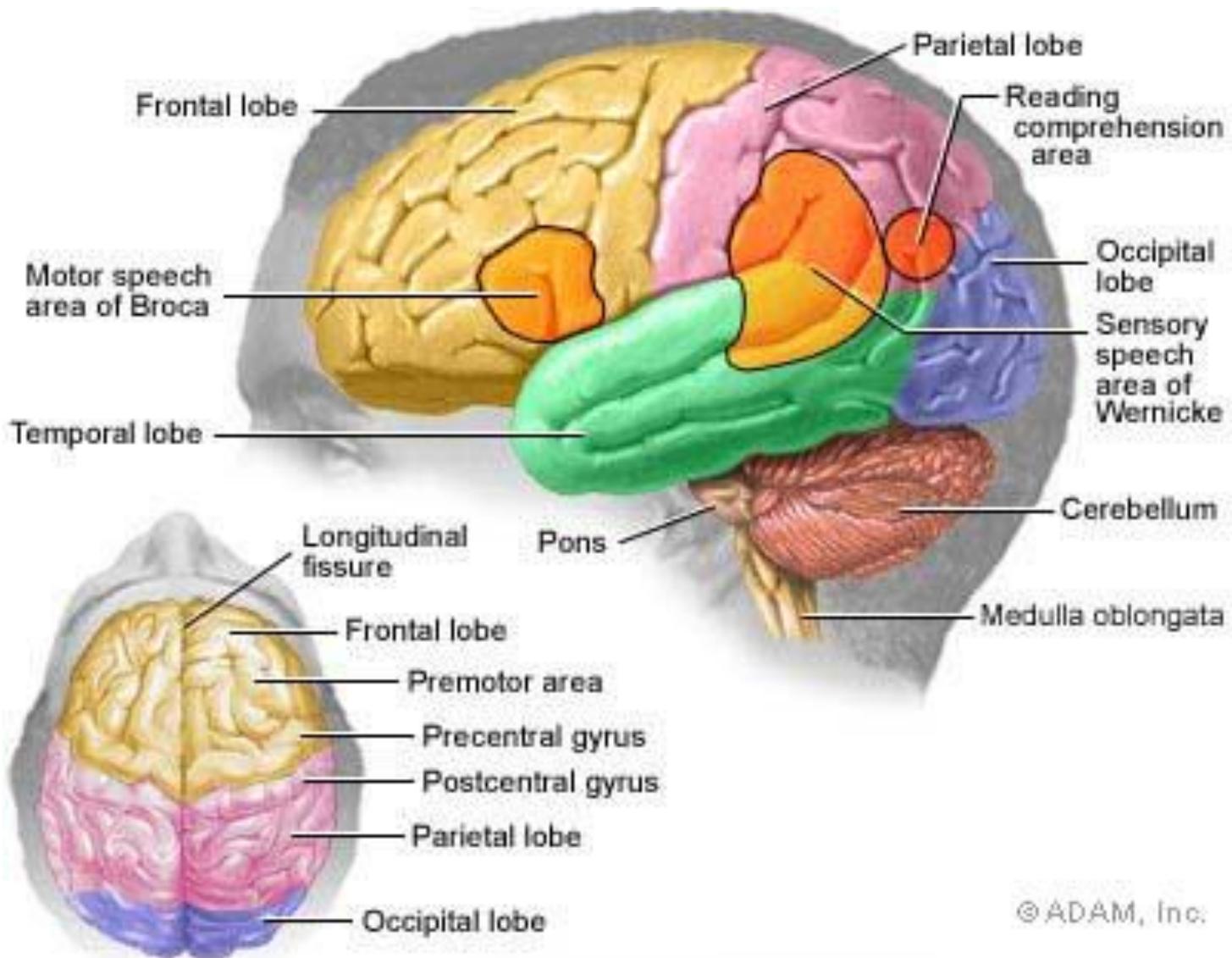
- A. **Crisi Tónico-Cloniche: (*grande male*):** Perdita di coscienza, seguita da fasi toniche e poi cloniche.
- B. **Assenze (*piccolo male*):** Improvvisa e breve interruzione delle attività con perdita di coscienza breve, improvvisa ed autolimitante.
- C. **Crisi Miocloniche:** brevi e ripetuti episodi di contrazioni muscolari. Generalmente provocati da danno neurologico permanente.
- D. **Crisi Febrili:** Convulsioni tonico-cloniche di breve durata in presenza di febbre alta in bambini da 3 mesi a 5 anni di età.
- E. **Stato di Male epilettico:** Attacchi rapidamente ricorrenti.

Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures.

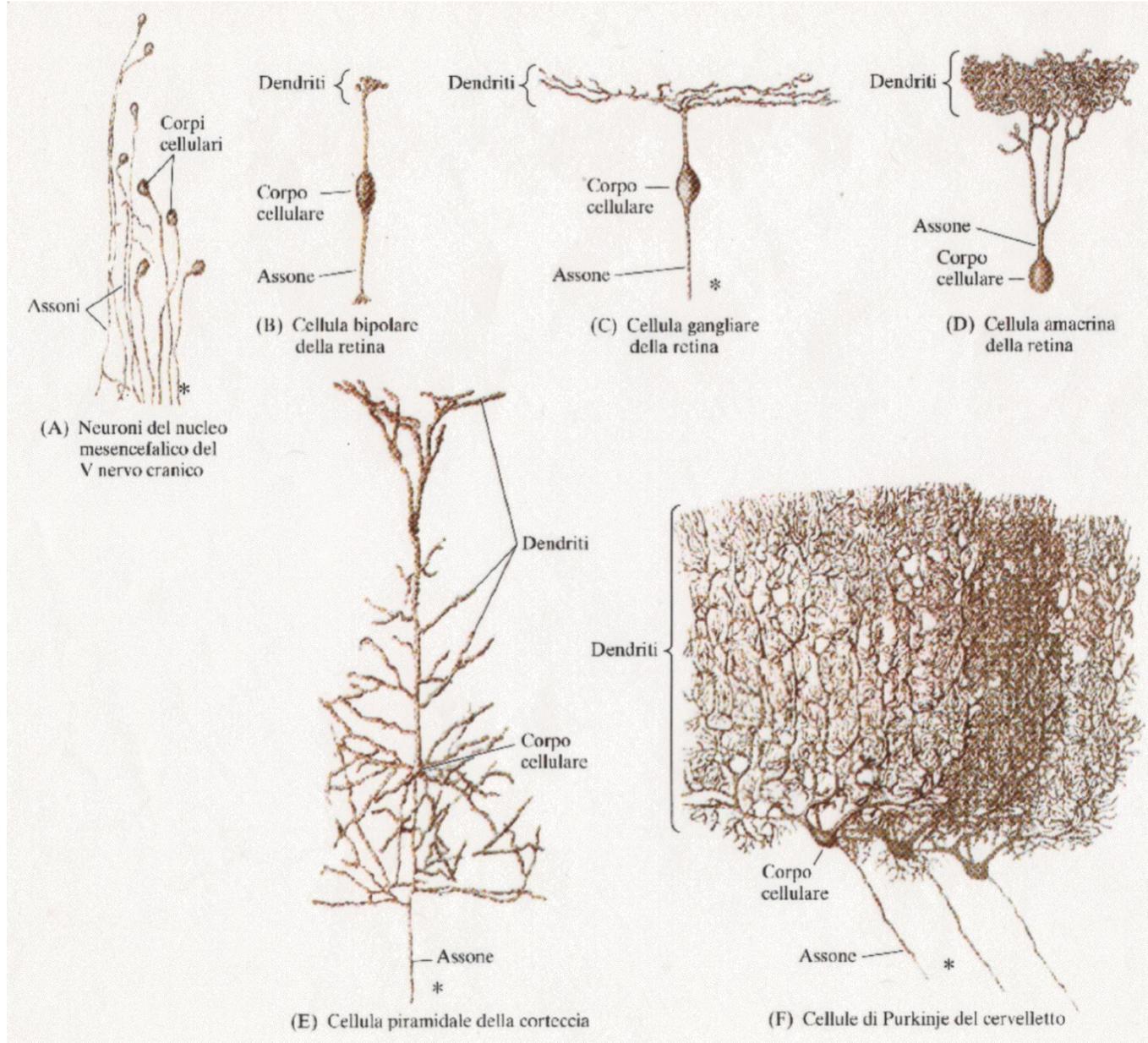
*Epilepsia*, 1981, 22, 489–501; *Epilepsia*, 1989, 30, 389–399.



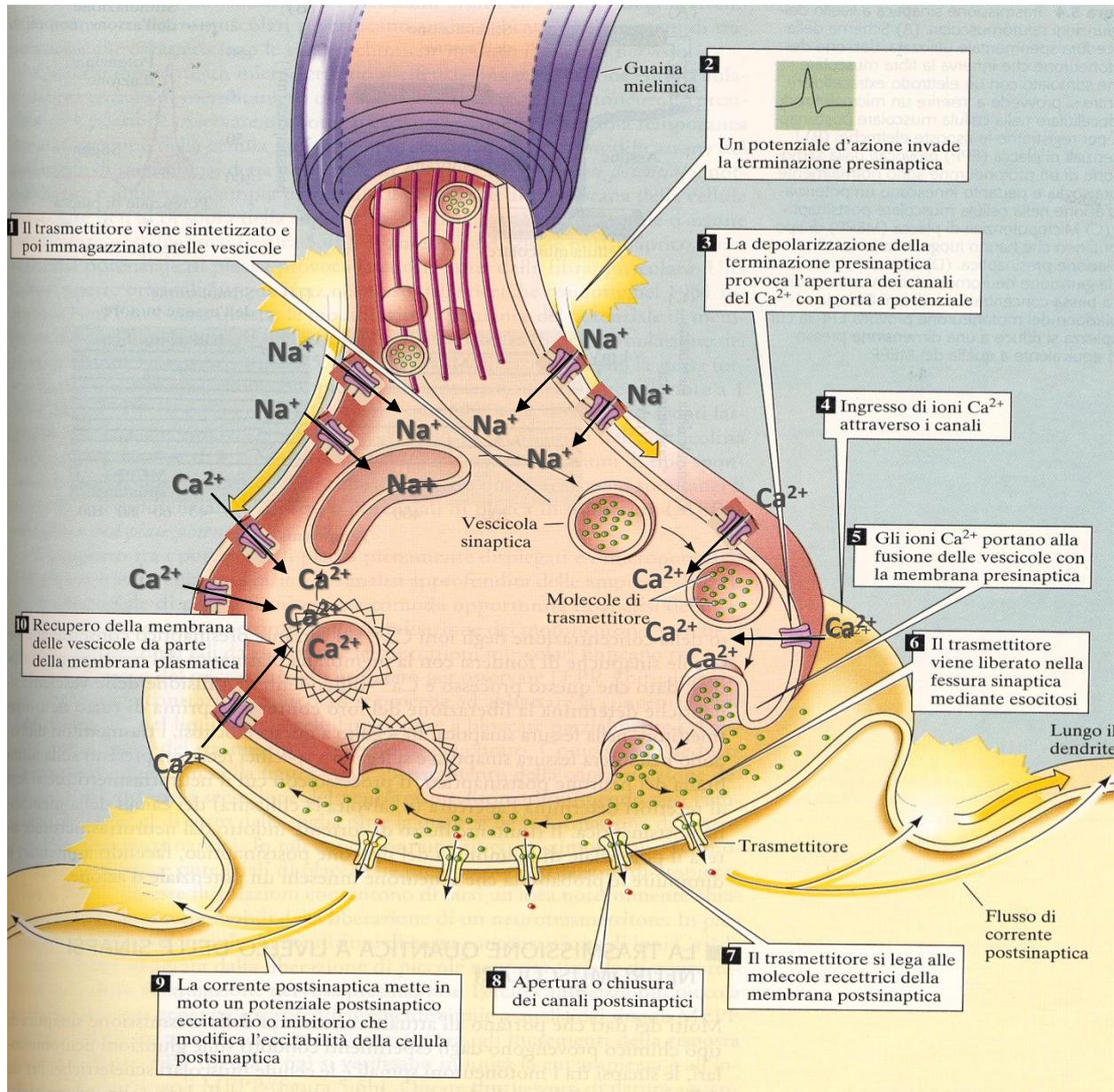
# Epilessia: Basi Neurologiche



# Epilessia: Basi Neurologiche

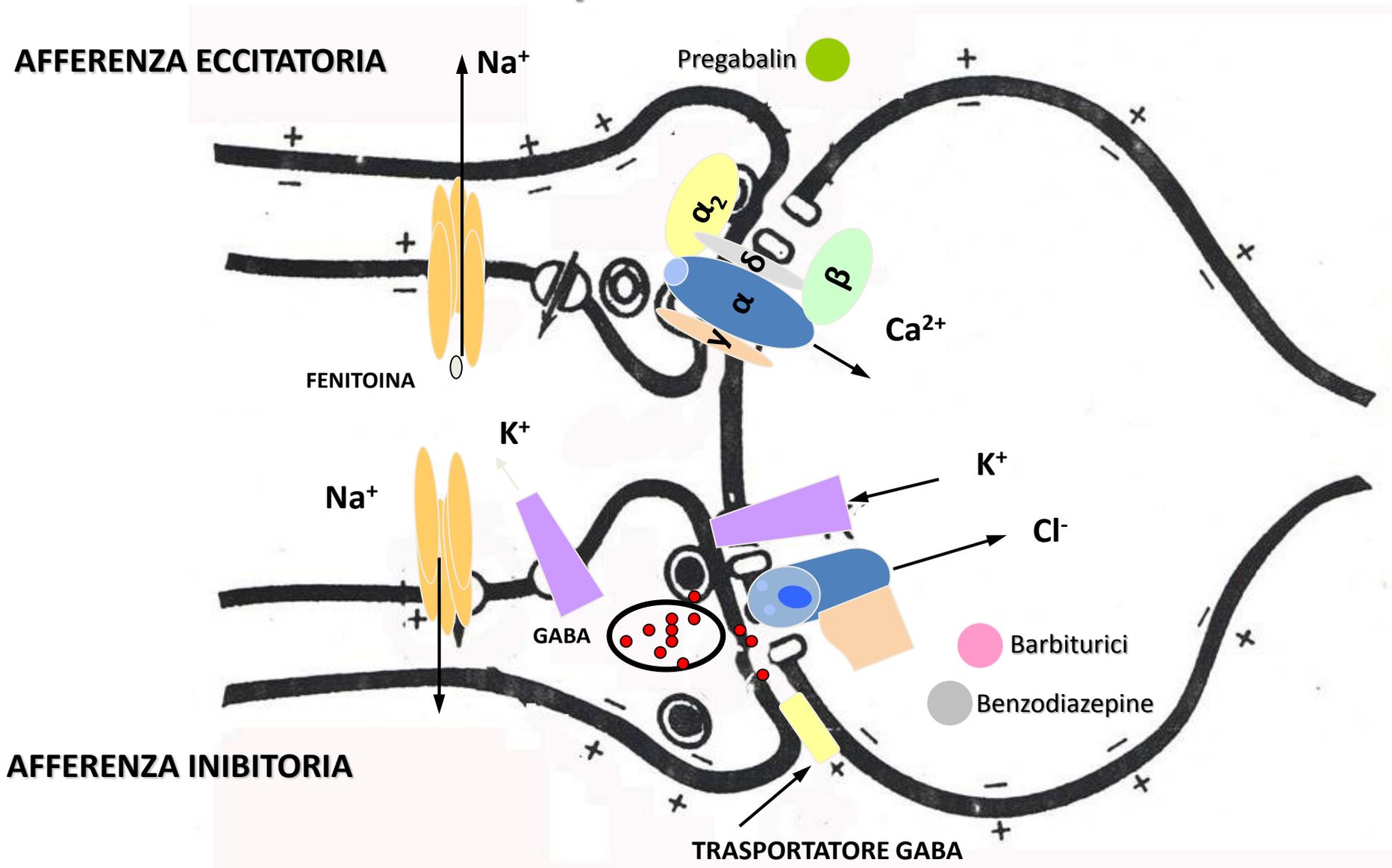


# Epilessia: Basi Biochimiche

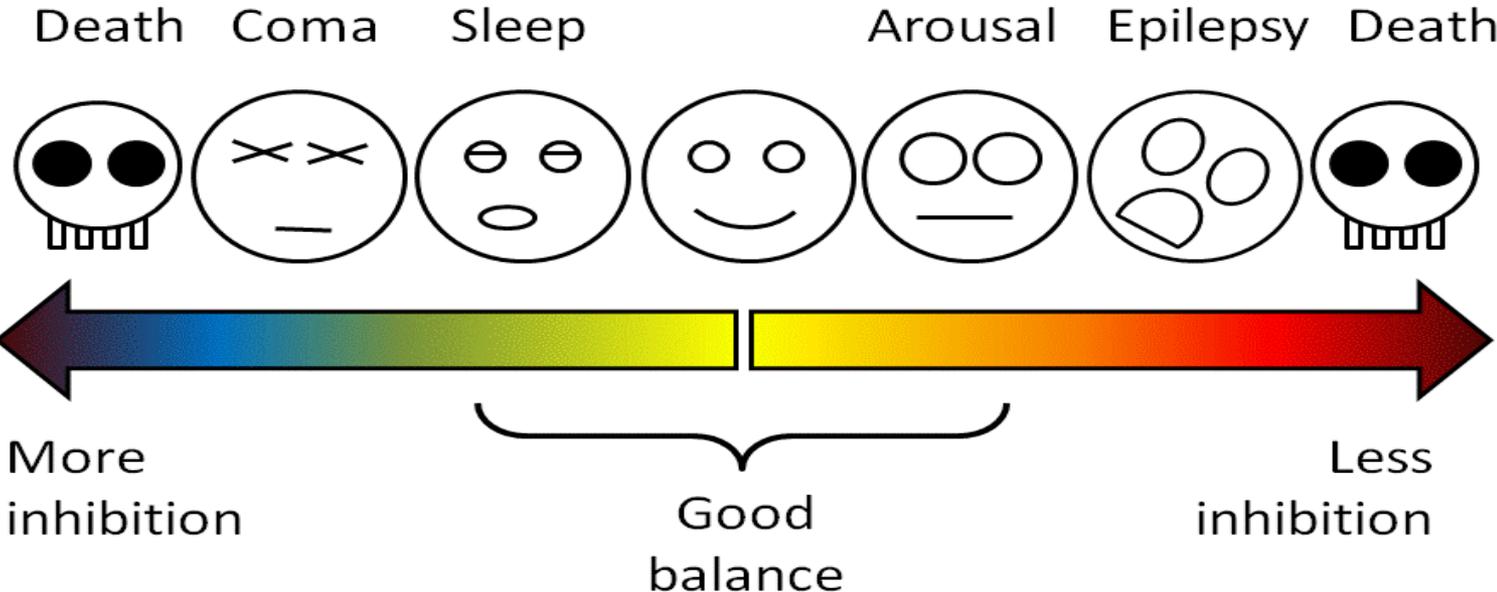
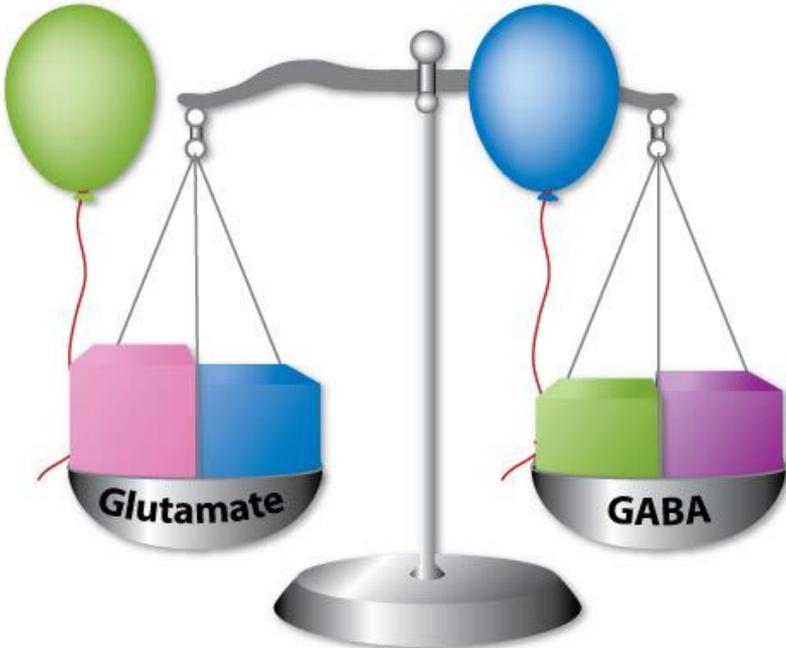
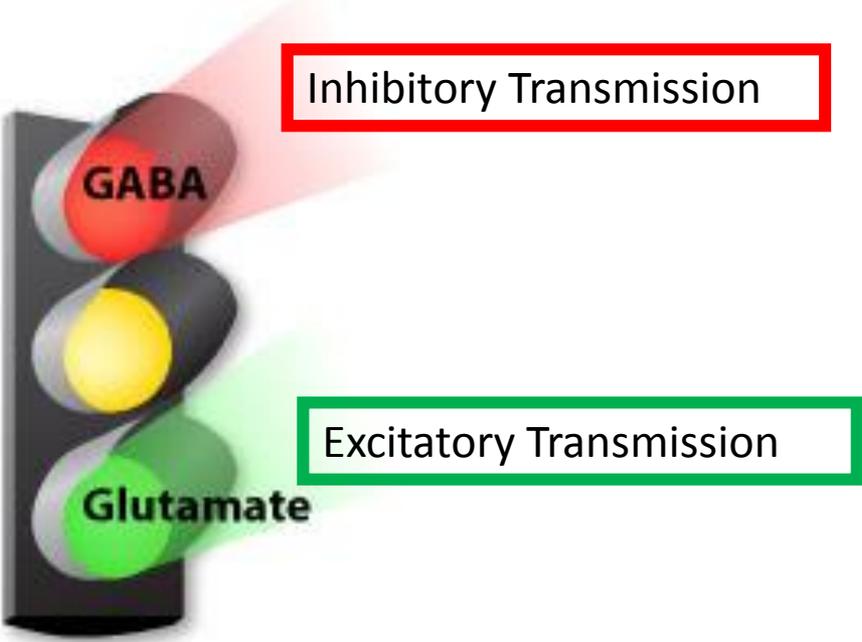


# Farmaci Antiepilettici

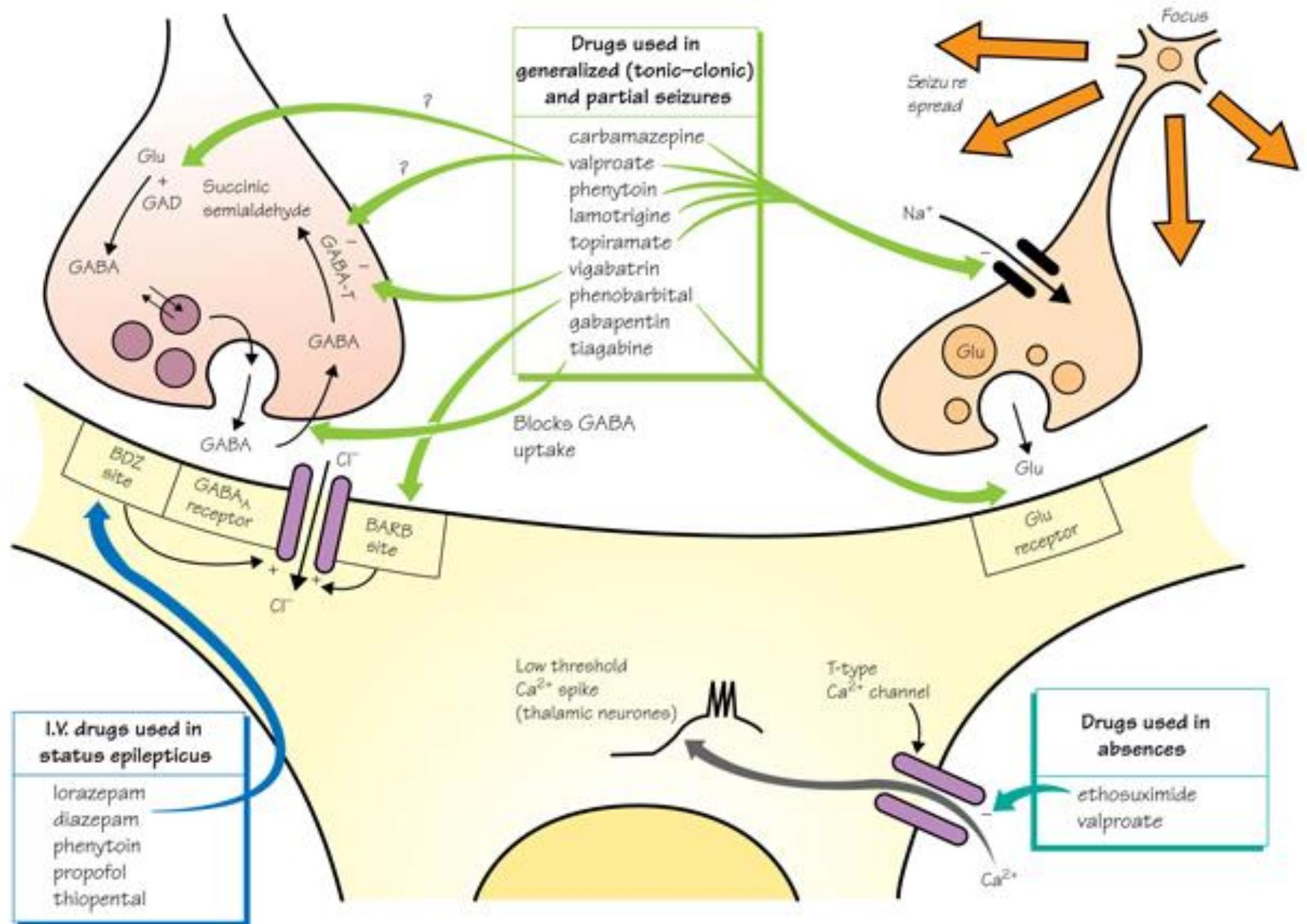
## Principali siti d'azione



# Neuronal Bases



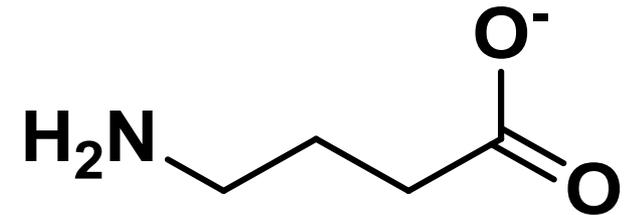
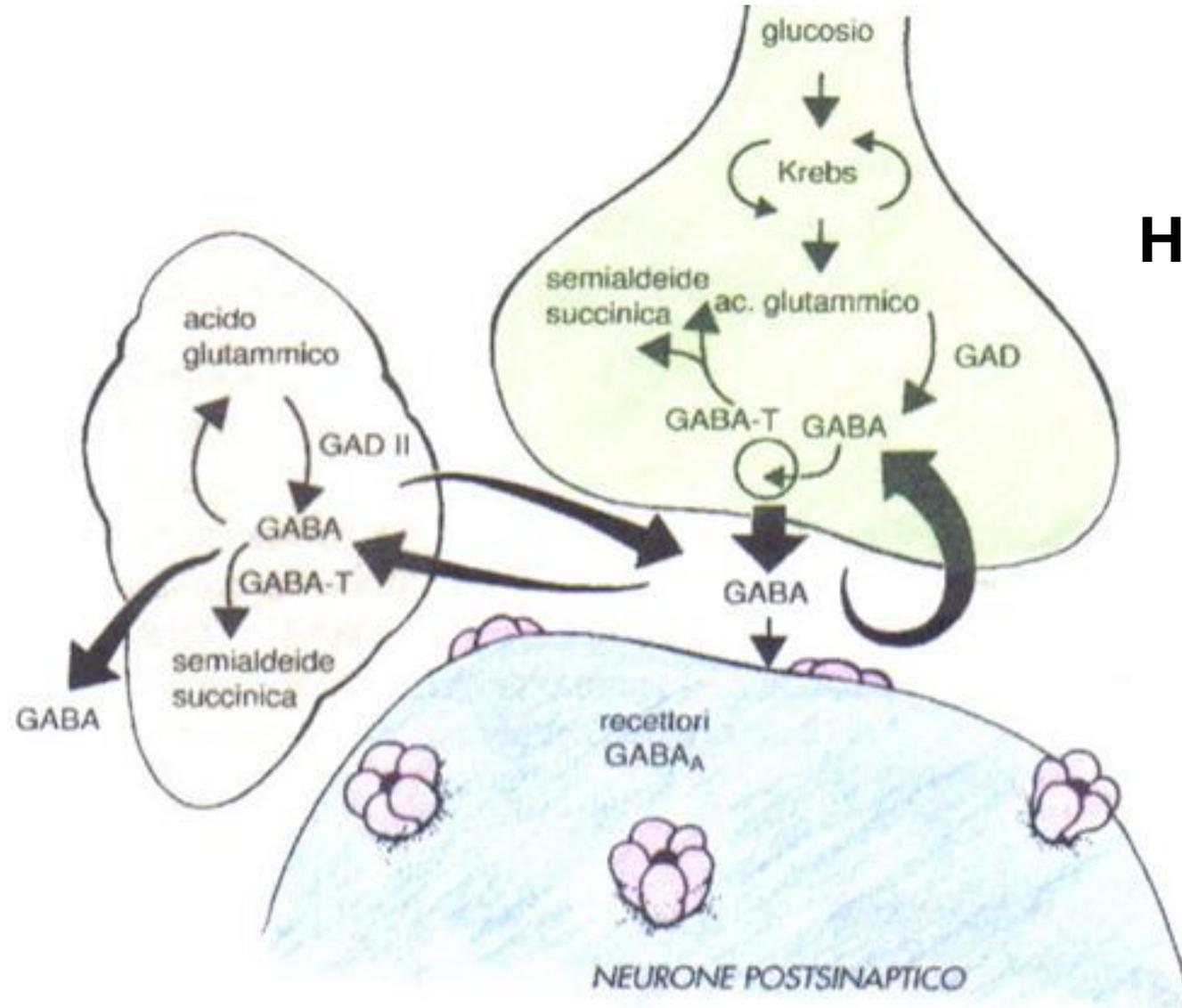
# Epileptic drugs targets



# Farmaci Antiepilettici

| Bersaglio molecolare         | Farmaci                                                                                   |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trasmissione GABAergica      | Barbiturici<br>Benzodiazepine<br>Tiagabina<br>Vigabatrin<br>Acido Valproico<br>Pregabalin |
| Canali del Ca <sup>2+</sup>  | Ossazolidindioni<br>Succinimmidi                                                          |
| Canali del Na <sup>+</sup>   | Idantoine<br>Imminostilbeni<br>Lamotrigina                                                |
| Trasmissione glutammatergica | Felbamato                                                                                 |
| Meccanismo complesso         | Topiramato<br>Zonisamide<br>Levetiracetam<br>Gabapentin                                   |

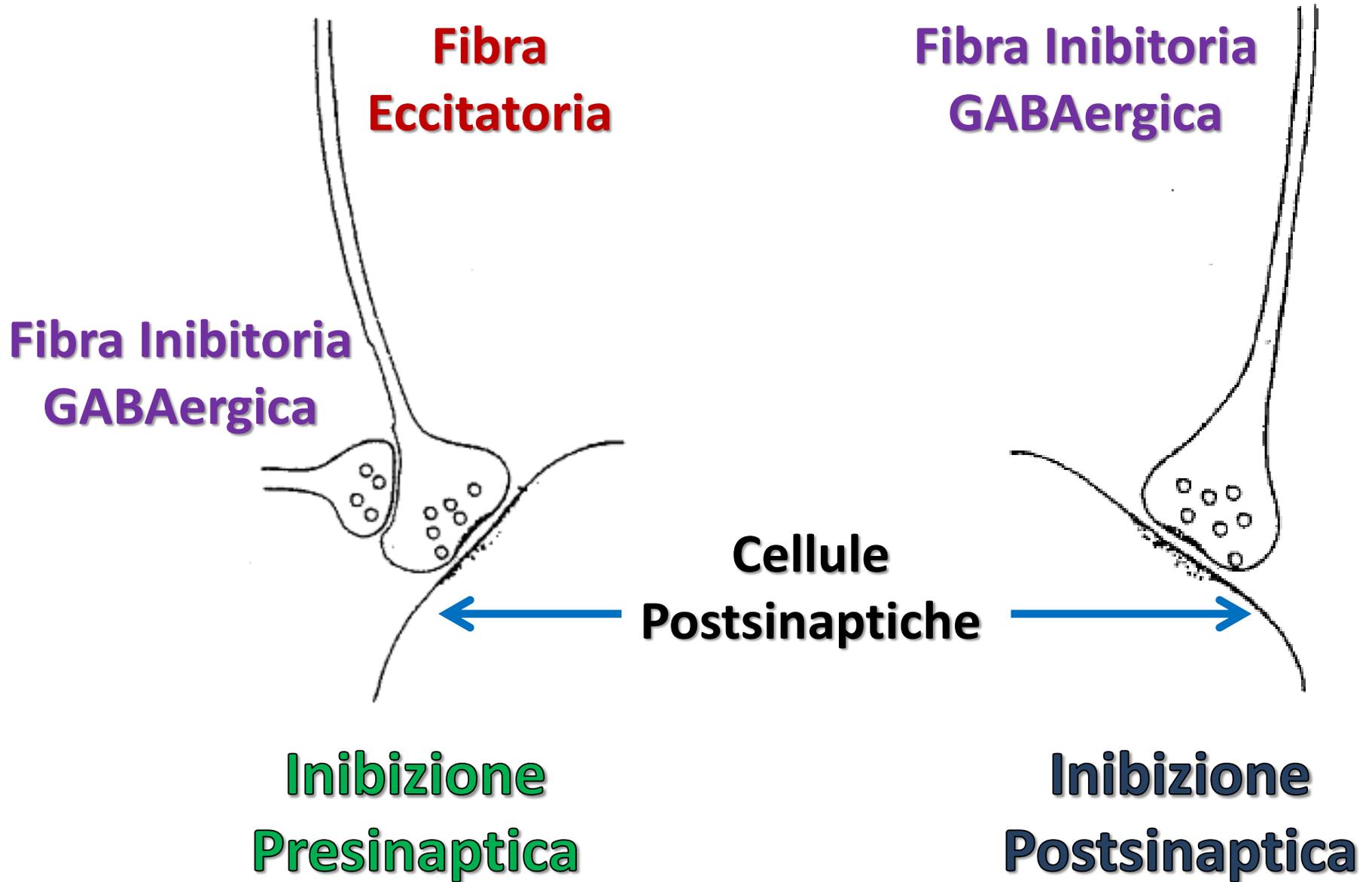
# Trasmissione GABAergica



Acido  
γ-aminobutirrico  
(GABA)

~35-40% delle sinapsi presenti del SNC sono GABA-ergiche

# Trasmissione GABAergica



# Farmaci attivi sul sistema GABAergico

## 1. Modulatori allosterici positivi del recettore

**GABA<sub>A</sub>:**

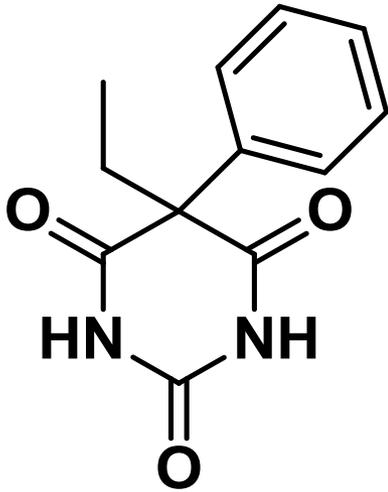
- Barbiturici
- Benzodiazepine (BDZ)

## 2. Inibitori della GABA-T

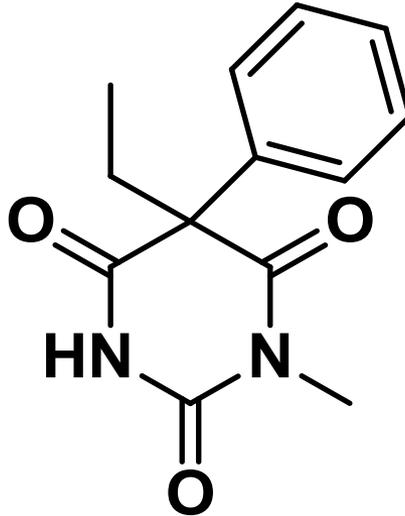
## 3. Inibitori del GAT

## 4. Agonisti GABAergici

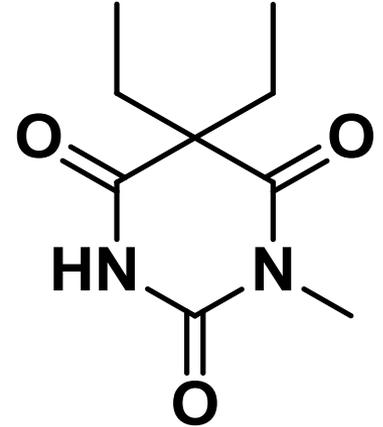
# Barbiturici



Fenobarbital



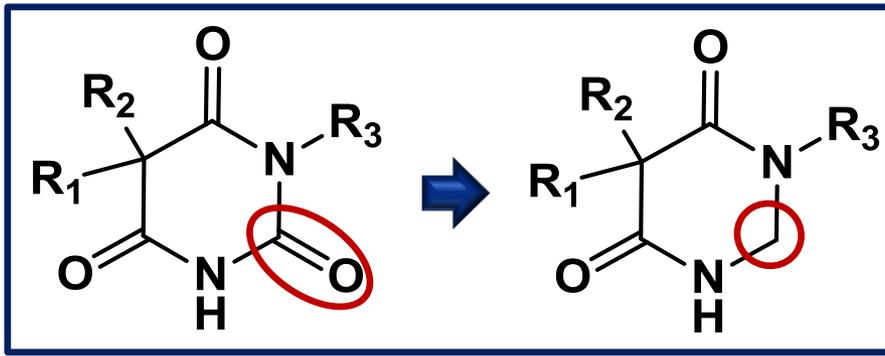
Metilfenobarbital



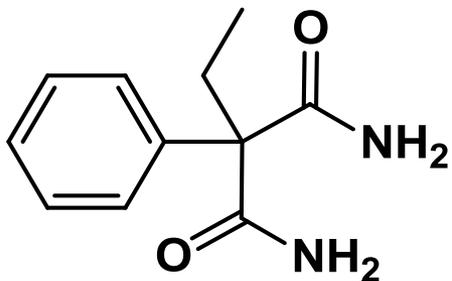
Metabarbital

- **Gli effetti anticonvulsivanti si manifestano ad un dosaggio inferiore a quello richiesto per l'effetto sedativo-ipnotico**
- Utilizzati per il *grande male* e nello *stato di male epilettico* (soprattutto dei neonati)
- Effetti collaterali: sedazione, sonnolenza
- Farmacocinetica: induzione CYP3A4 e UDP-glucuroniltransferasi

# 2,6-diosso-esaidropirimidine



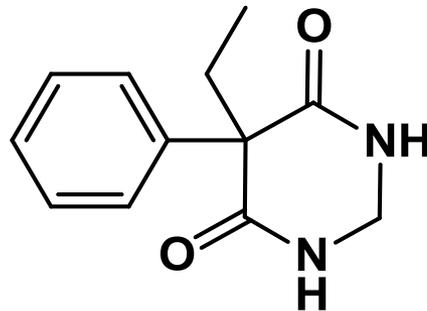
Ottenuti per sostituzione di un gruppo C=O dei barbiturici con un CH<sub>2</sub>



**PEMA**

Meno attivo  
Più tossico

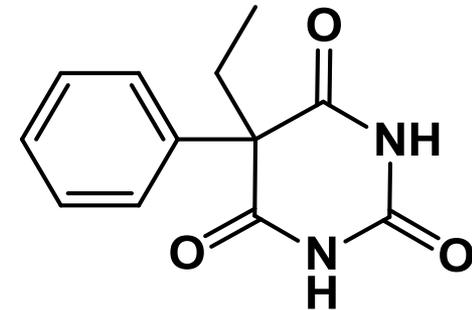
*in vivo* ←



**Primidone (PRM)**  
*(Mysoline)*

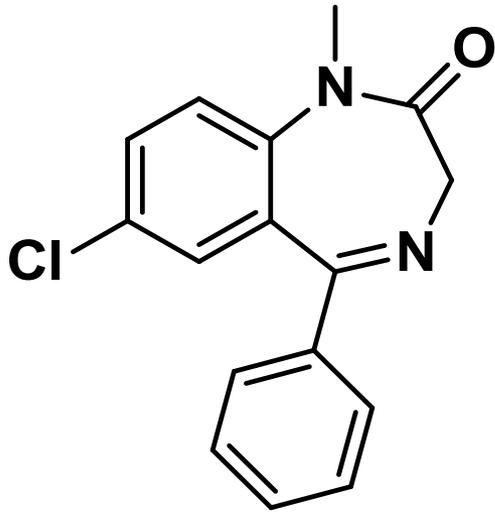
Bloccante dei canali del Na<sup>+</sup>

*in vivo* →

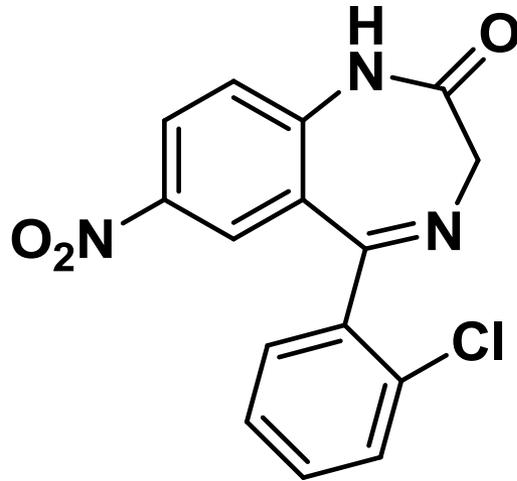


**Fenobarbitale**

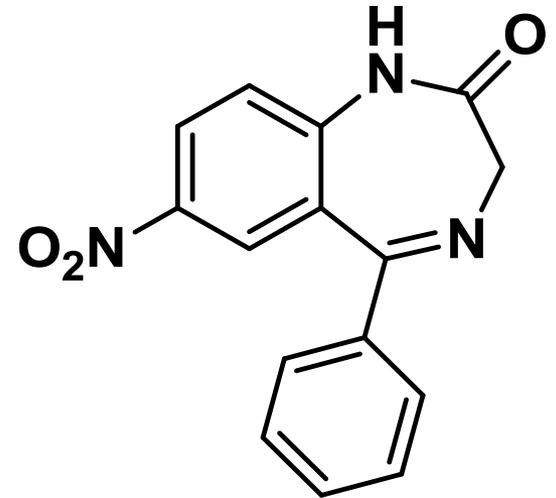
# Benzodiazepine



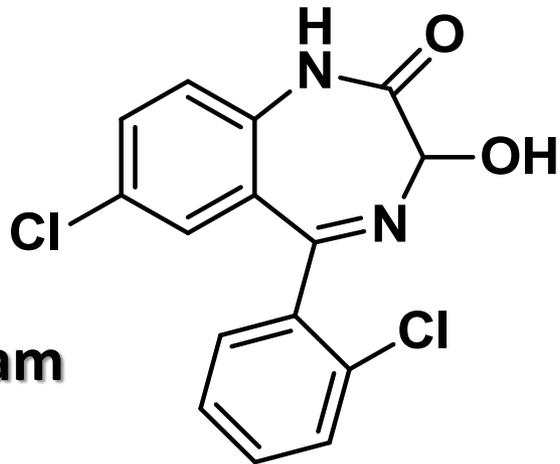
**Diazepam**



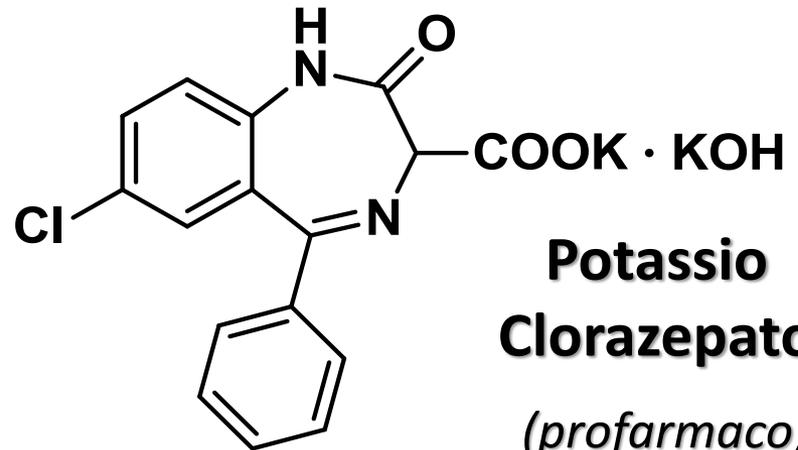
**Clonazepam**



**Nitrazepam**

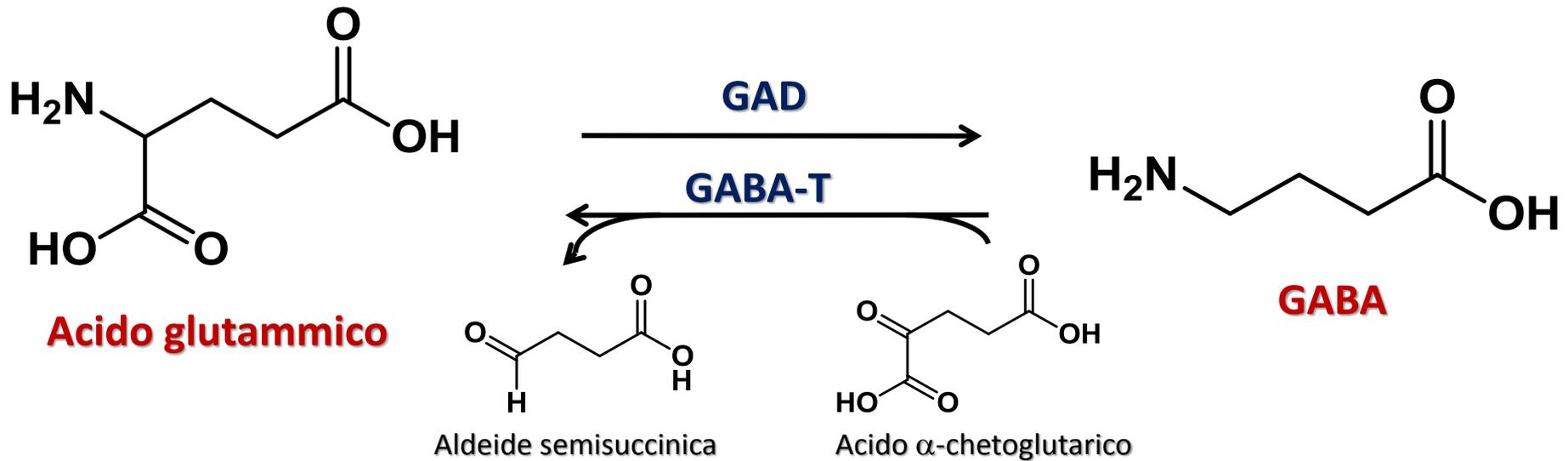


**Lorazepam**



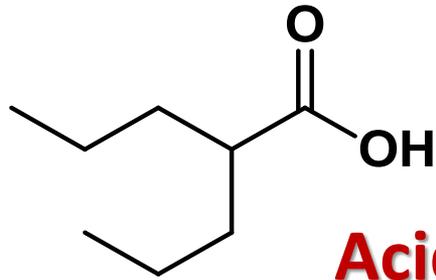
**Potassio  
Clorazepato**  
*(profarmaco)*

# GABA: Sintesi e metabolismo

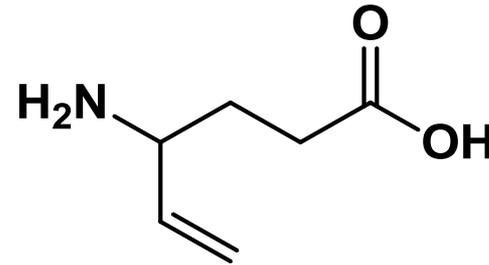


- **GAD (Decarbossilasi dell' acido glutammico)**: Presente nel SNC e nella retina; utilizza piridossalfosfato (PLP) come cofattore
- **GABA-T (GABA-transaminasi)**: Ampiamente distribuita; usa PLP come cofattore

# Inibitori della GABA-T



**Acido Valproico**

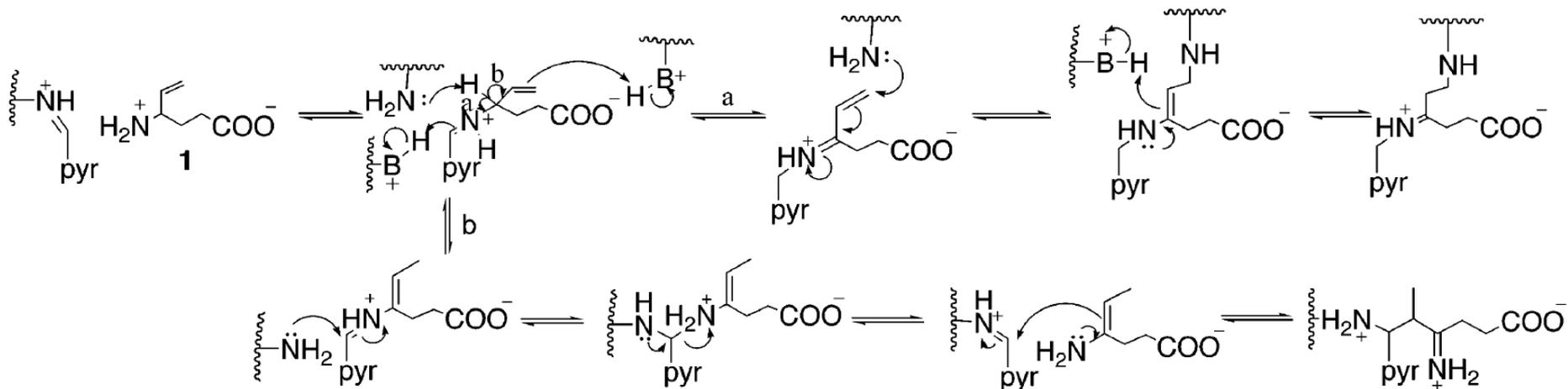


**Vigabatrin**

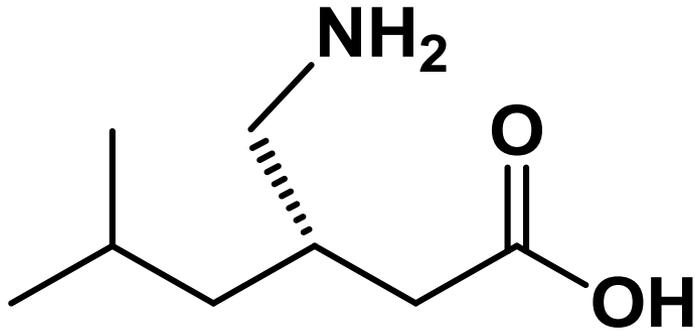
- Somministrato come sale sodico
- Agisce anche bloccando i VOC del  $\text{Na}^+$  e del  $\text{Ca}^{2+}$  (tipo T)
- Epatotossico e teratogeno

- **Eutomero** ha configurazione **S**
- **Uso**: crisi sia parziali che generalizzate, in monoterapia o in associazione
- **Effetti collaterali**: danni alla retina

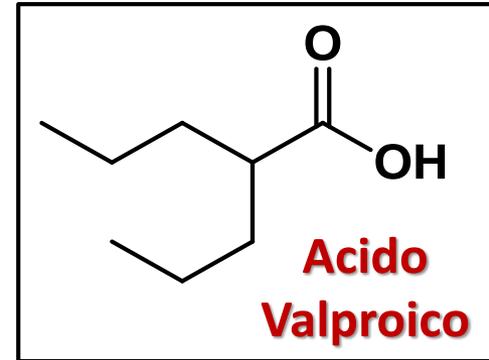
## Meccanismo di inibizione irreversibile della GABA-T da parte del Vigabatrin



# Inibitori della GABA-T



**Pregabalin (Lyrica®)**

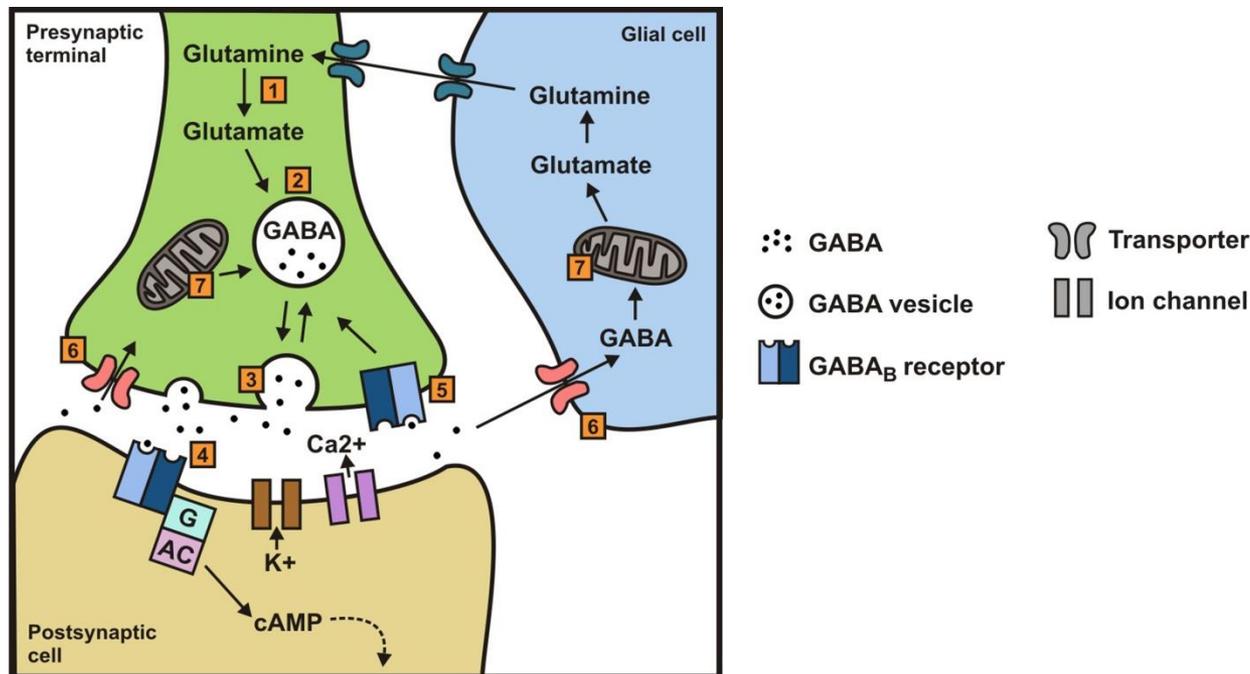


**Acido  
Valproico**

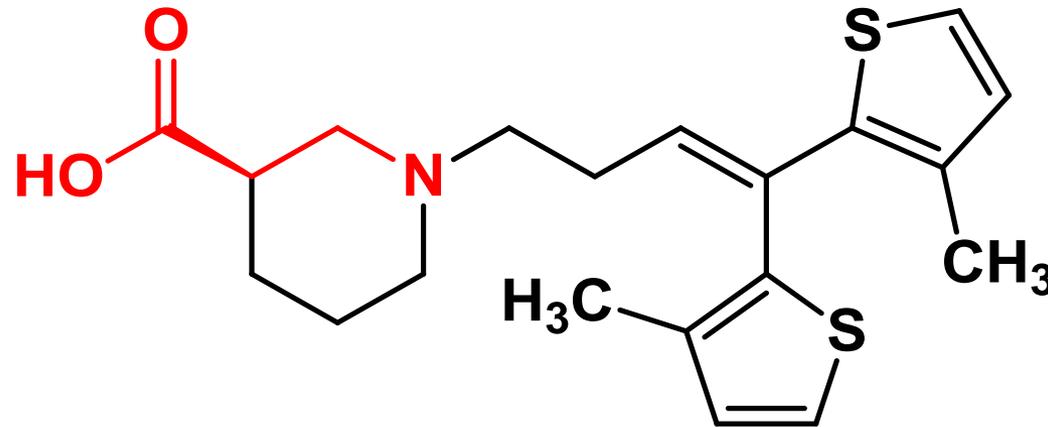
- Approvato come anticonvulsivante dalla FDA nel 2005
- Inibitore competitivo estremamente potente della GABA-T
- Esercita azione analgesica centrale attraverso il blocco dei canali del Ca<sup>2+</sup> localizzati nel midollo spinale e cervello
- Il blocco dei canali del Ca<sup>2+</sup> riduce il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori quali glutammato, Sostanza P, noradrenalina

# GAT (Trasportatore del GABA)

- Il **GAT (Trasportatore del GABA)** è una proteina trasportatrice, espressa sul piede pre-sinaptico, deputata a rimuovere il GABA dallo spazio extracellulare
- Sono noti 4 sottotipi ( $GAT_{1-4}$ ) che differiscono per:
  - affinità per i diversi ligandi
  - distribuzione nelle diverse aree del SNC



# Inibitori del GAT (*GABA uptake inhibitors*)

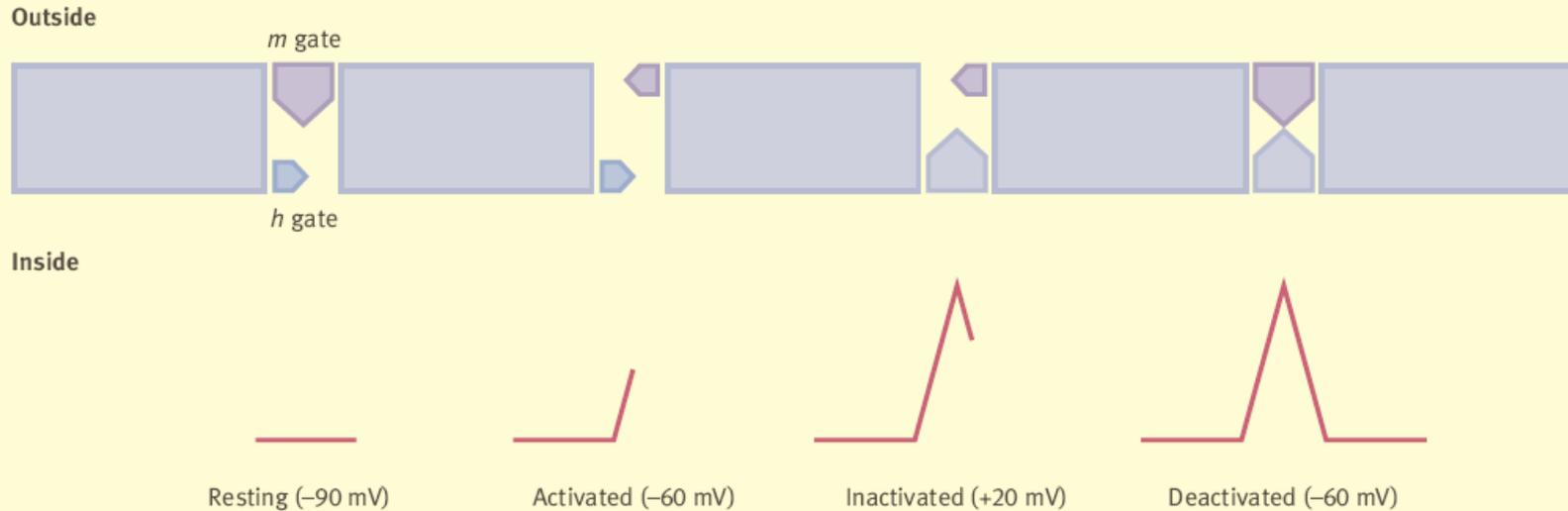


Tiagabina

- **Inibitore di GAT-1** (isoforma più diffusa di GAT nel SNC)
- Aumenta la concentrazione del GABA nel vallo sinaptico
- La porzione piperidinil-3-carbossilica (simile al GABA) viene riconosciuta dal trasportatore come proprio substrato
- La presenza dei due anelli tiofenici aumenta la lipofilia della molecola, aumentandone l'emivita
- Penetra nel SNC sfruttando i *carriers* degli amminoacidi

# Anticonvulsivanti

Schematic representation of the four states of the sodium ionophore with axonal action potentials



**Canale chiuso  
a riposo**

**Canale aperto**

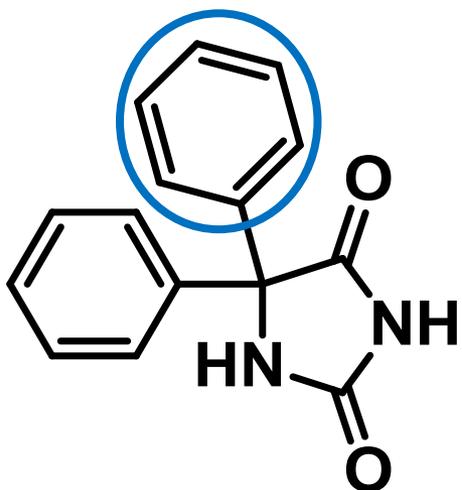
**Canale chiuso e inattivo**

- Agiscono stabilizzando lo stato chiuso e inattivato del recettore (**inibizione fasica o blocco uso-dipendente**)
- Riducono la frequenza con cui i neuroni possono trasmettere un PA

# Bloccanti dei canali del Na<sup>+</sup>

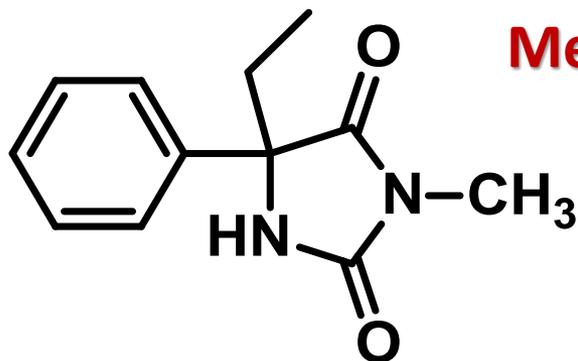
## Idantoine

FONDAMENTALE PER  
L'ATTIVITÀ



**Fenitoina (PHT)**

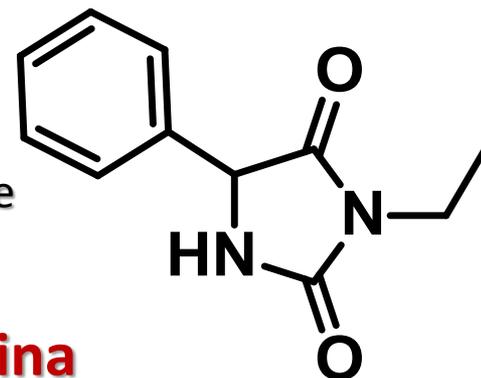
- **Uso:** Crisi parziali e tonico-cloniche; *status epilettico*
- **Effetti collaterali:** SNC (atassia, nistagmo, sedazione); reazioni idiosincratice (dermatiti, trombocitopenia)
- **Farmacocinetica:**
  - Bassa solubilità in acqua: somministrata come sale sodico
  - Metabolizzata a derivato 5-idrossifenilico, con cinetica saturabile → profilo non lineare
  - Induzione del CYP3A4 e delle UDP-glucuroniltrasferasi



**Mefenitoina**

Tossica

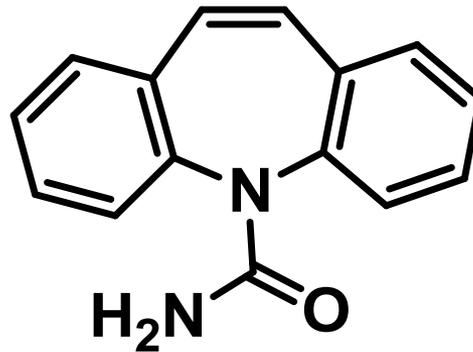
Minori effetti  
collaterali ma minore  
attività della PHT



**Etotoina**

# Bloccanti dei canali del Na<sup>+</sup>

## Imminostilbeni

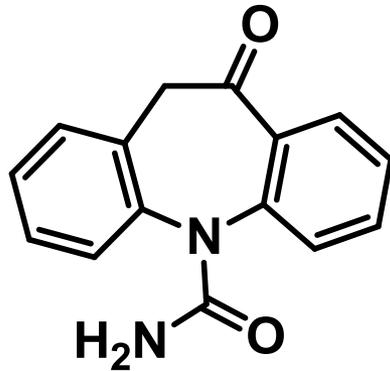


**Carbamazepina (CBZ)**  
(Tegretol®)

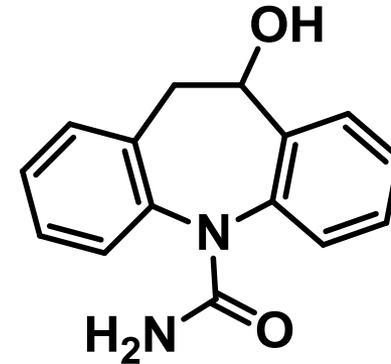
- **Uso:** Crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche (ampiamente utilizzata)
- **Effetti collaterali (rari):** emicranie, problemi di coordinazione motoria, stanchezza, disturbi gastro-intestinali, reazioni idiosincratice, anemia
- **Interazioni farmacocinetiche:** potente induttore e substrato del CYP3A4 → interazioni con anticoncezionali orali, fenitoina, macrolidi, acido valproico

# Bloccanti dei canali del Na<sup>+</sup>

## Imminostilbeni



**Oxcarbazepina**  
(Tolep®)

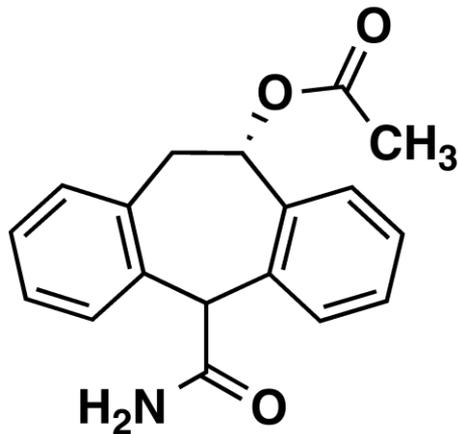


**Licarbazepina**  
Metabolita attivo

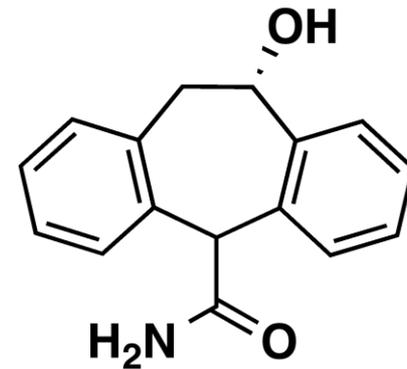
- **Profarmaco:** metabolizzata a (*R*)-(-)-licarbazepina (20%) e (*S*)-(+)-licarbazepina o eslicarbazepina (80%), che ne costituisce il derivato attivo
- **Usi:** crisi tonico-cloniche; ansia, disturbo bipolare
- **Effetti collaterali (rari):** simili alla carbamazepina, ma significativamente ridotti
- **Interazioni farmacocinetiche:** induttore di CYP2C19 e CYP3A4 → interazioni con anticoncezionali orali, fenitoina, fenobarbitale, macrolidi, acido valproico

# Bloccanti dei canali del Na<sup>+</sup>

## Imminostilbeni



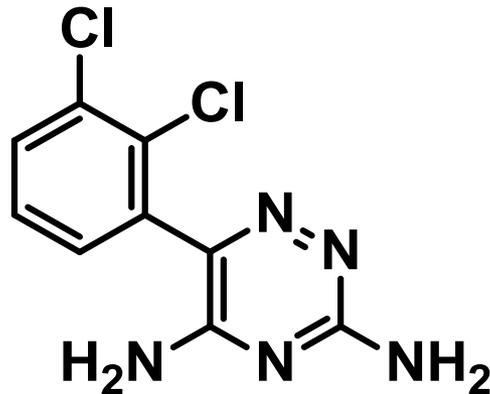
**Eslicarbazepina acetato**  
(Zebinix®)



**Eslicarbazepina**  
metabolita attivo

- **Profarmaco:** metabolizzata lentamente a (S)-(+)-licarbazepina o eslicarbazepina (95%), che ne costituisce il derivato attivo
- **Usi:** crisi tonico-cloniche; ansia, disturbo bipolare, nevralgia del trigemino
- **Effetti collaterali (rari) e interazioni farmacocinetiche:** simili all'oxcarbazepina

# Bloccanti dei canali del Na<sup>+</sup>



**Lamotrigina (Lamictal®)**

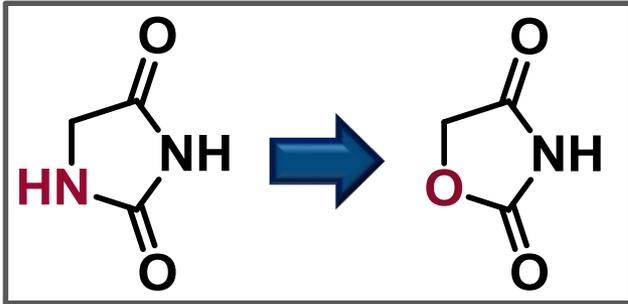
- **Uso:** crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche, assenze, epilessia associate alla sindrome di Lennox-Gastaut
- **Effetti collaterali:** necrosi tossica epidermica (grave), vertigini, mal di testa, atassia, sonnolenza
- **Farmacocinetica:**
  - emivita e concentrazione plasmatica variabili
  - interazioni: l'acido valproico ne aumenta l'emivita; altri farmaci antiepilettici ne inducono il metabolismo

# Canali del $\text{Ca}^{2+}$ Voltaggio-Dipendenti

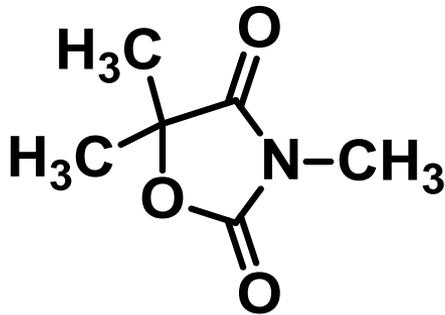
| TIPO DI CANALE |       | LOCALIZZAZIONE                            | FUNZIONE                                                         |
|----------------|-------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Tipo L         | -10mV | Muscolo scheletrico, cardiaco e vascolare | Contrazione                                                      |
| Tipo T         | -70mV | Tessuto pace maker                        | Ingresso di $\text{Ca}^{2+}$ con potenziali di membrana negativi |
| Tipo N         | -10mV | Neuroni                                   | Rilascio di trasmettitori in sinaptosomi cerebrali               |
| Tipo P         | -50mV | Cellule del Purkinje del cervelletto      | ?                                                                |

# Bloccanti dei canali del $\text{Ca}^{2+}$

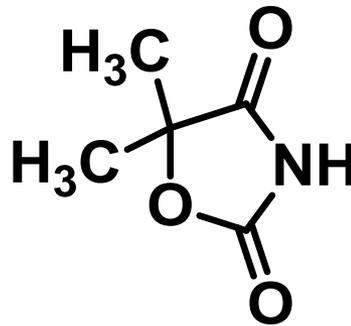
## Ossazolidindioni



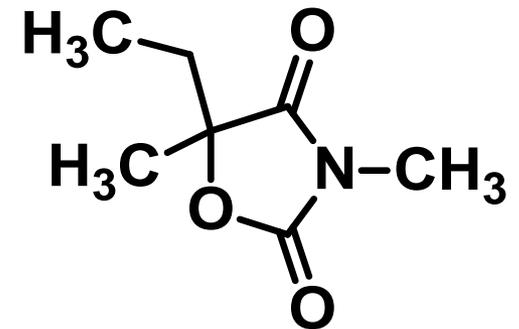
Ottenuti per sostituzione isosterica del gruppo NH delle idantoine con un O



**Trimetadione**



**Dimetadione**

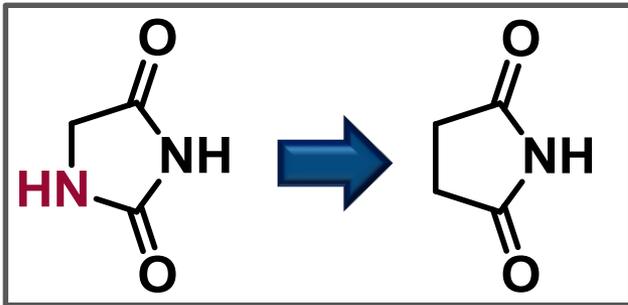


**Parametadione**

- **Uso:** Efficaci nelle assenze refrattarie ad altri anticonvulsivanti
- **Effetti collaterali:** anemia aplastica, nefrosi, reazioni idiosincratice gravi, sindrome fetale da trimetadione

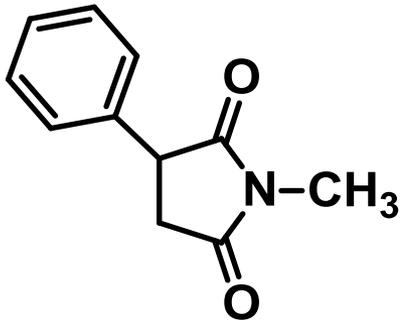
# Bloccanti dei canali del $\text{Ca}^{2+}$

## Succinimmidi

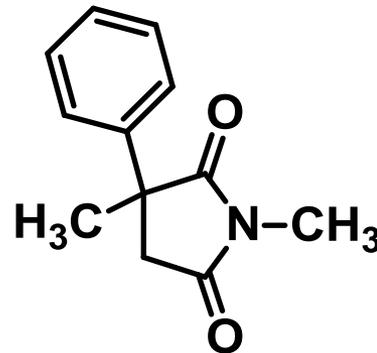


Ottenute per sostituzione isosterica del gruppo NH delle idantoine con un  $\text{CH}_2$

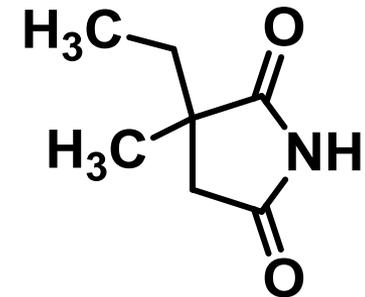
Obiettivo: ridurre effetti tossici ossazolidindioni



**Fensuccimide**  
(Tridione®)



**Metsuccimide**



**Etosuccimide**

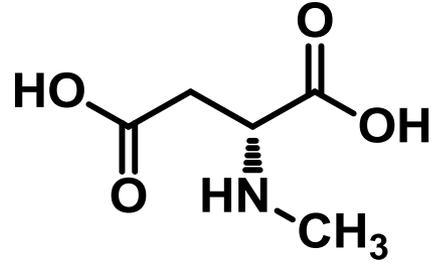
**Uso:** Farmaci di prima scelta nel trattamento delle assenze (non sono però efficaci nelle crisi tonico cloniche e nelle crisi parziali complesse)

# Recettori ionotropici del glutammato (iGluR)

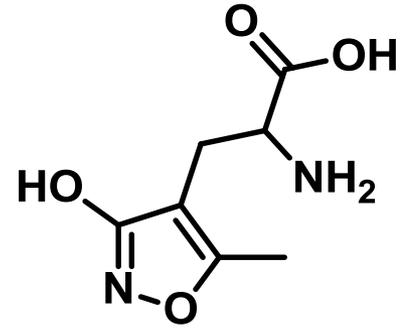
- Strutture multimeriche costituite da 4 o 5 subunità
- Suddivisi in tre classi principali: **NMDA, AMPA, Kainato**
- Per ogni classe esistono varie isoforme dovute a *splicing alternativo* o processi di *editing dell'RNA*

## Ionotropic glutamate receptors (iGluRs)

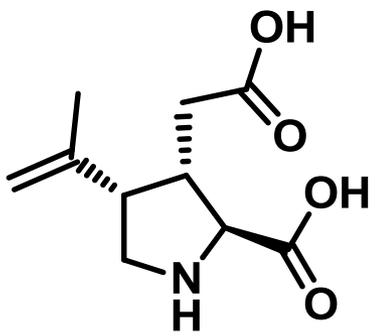
| NMDA receptor                       | AMPA Receptor                          | Kainate Receptor                       |
|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| <i>NR1</i>                          | <i>GluR1</i>                           | <i>GluR5</i>                           |
| <i>NR2A</i>                         | <i>GluR2</i>                           | <i>GluR6</i>                           |
| <i>NR2B</i>                         | <i>GluR3</i>                           | <i>GluR7</i>                           |
| <i>NR2C</i>                         | <i>GluR4</i>                           | <i>KA-1</i>                            |
| <i>NR2D</i>                         |                                        | <i>KA-2</i>                            |
| <i>NR3A</i>                         |                                        |                                        |
| <i>NR3B</i>                         |                                        |                                        |
| ↓                                   | ↓                                      | ↓                                      |
| Ca <sup>2+</sup><br>Na <sup>+</sup> | Na <sup>+</sup><br>(Ca <sup>2+</sup> ) | Na <sup>+</sup><br>(Ca <sup>2+</sup> ) |



**N-Metil-D-Aspartato (NMDA)**



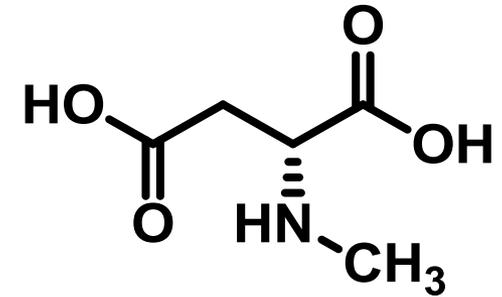
**acido 2-ammino-3-(3-idrossi-5-metil-isossazol-4-il)propanoico (AMPA)**



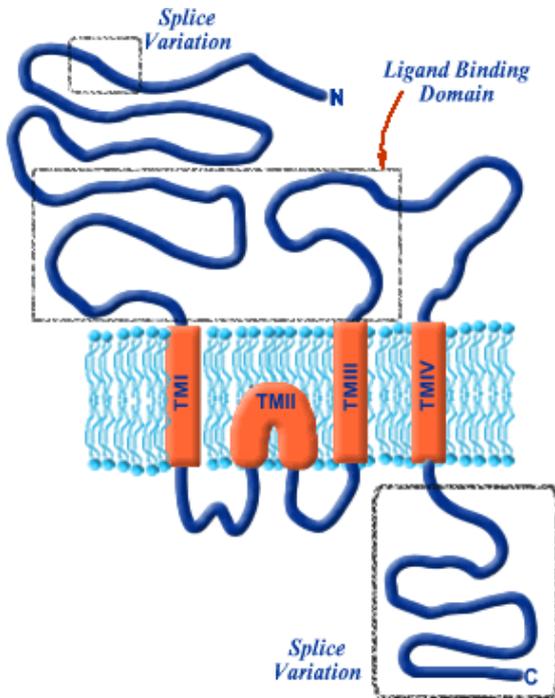
**Acido Kainico**

# Recettori NMDA (N-Metil-D-Aspartato)

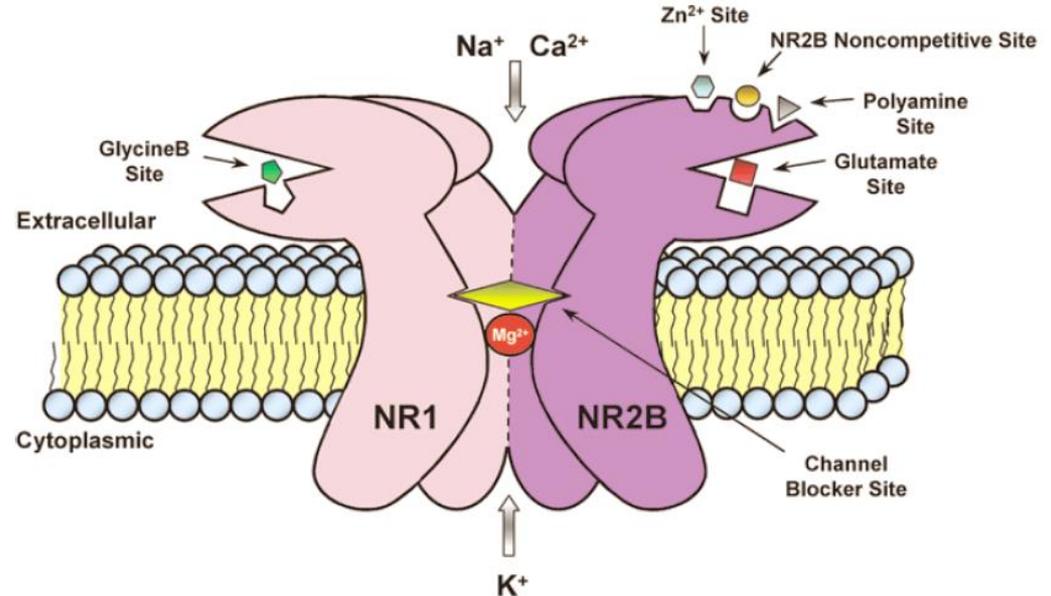
Direttamente coinvolti nella plasticità sinaptica  
e nella eccitotossicità mediata dal Glu



## Struttura



## Siti di legame



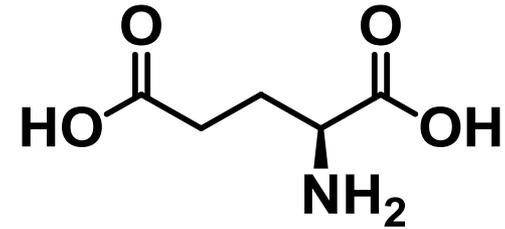
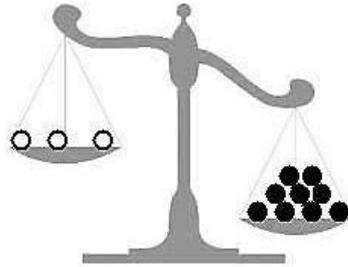
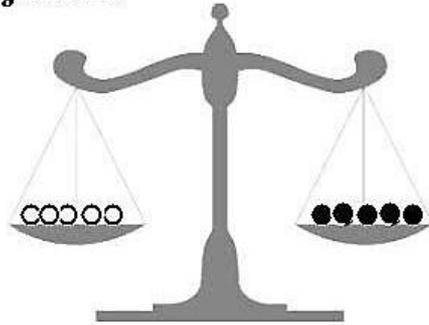
Subunità NR1 (note 8 varianti di splicing)

Subunità NR2A-D

Subunità NR3

# Farmaci attivi sul sistema glutammatergico

physiological state



Acido L-glutammico

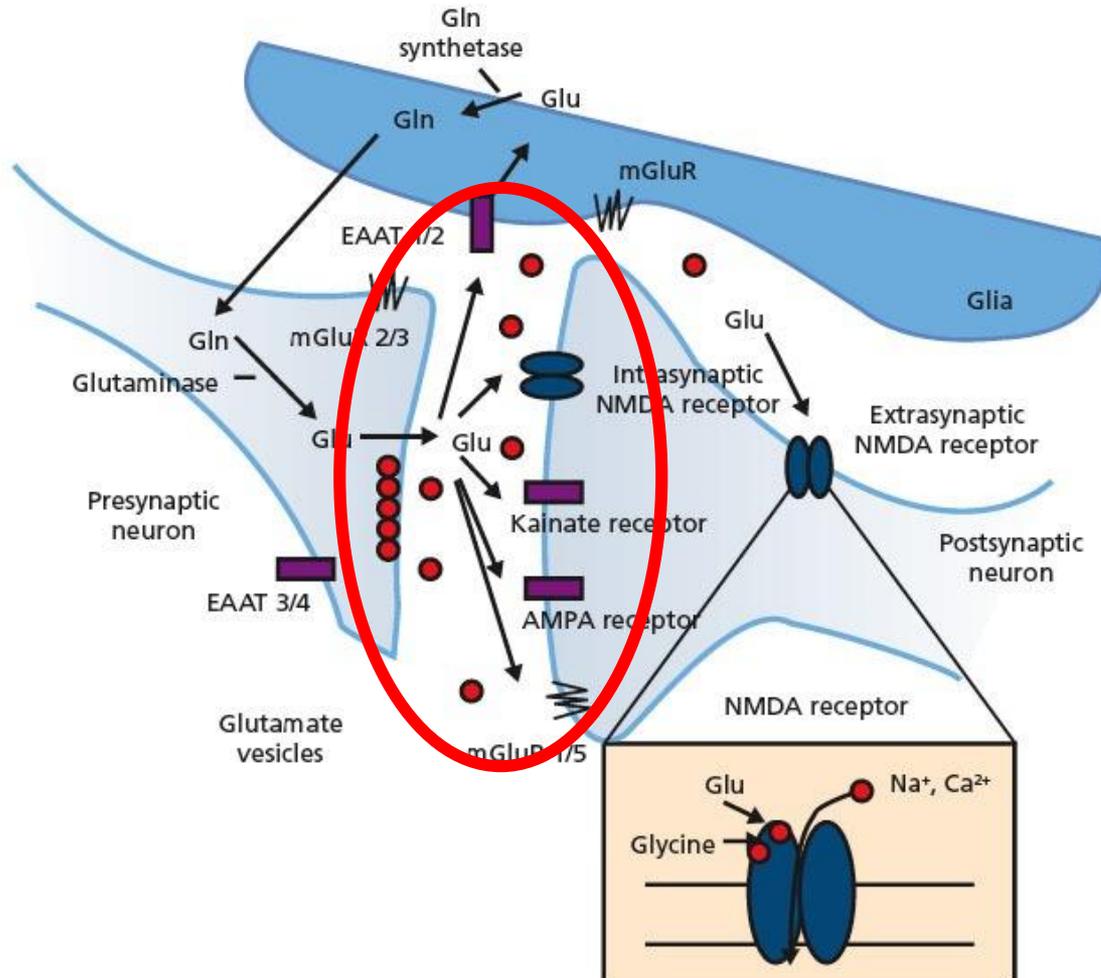
## Ruolo fisiologico:

- Trasmissione sinaptica
- Plasticità sinaptica (funzioni cognitive, apprendimento e memoria)

## Ruolo patologico:

- Eccitotossicità: danno neurologico associato a patologie quali ictus, epilessia, morbo di Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica

# Farmaci Antiepilettici

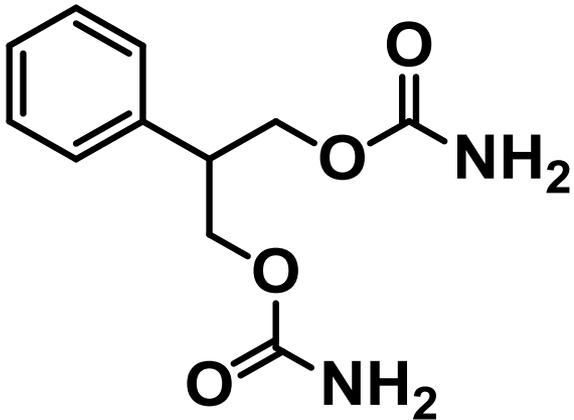


Inibizione trasmissione  
Glutammatergica

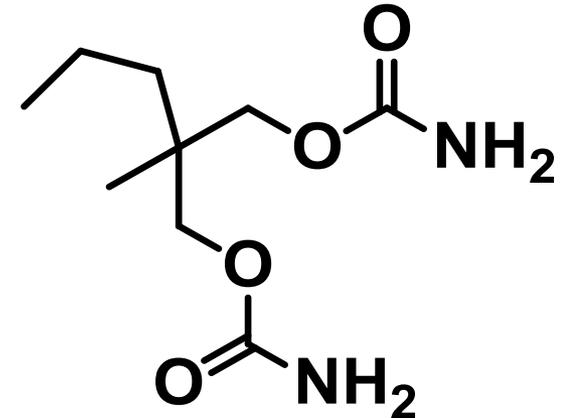
Glu=glutamate; Gln=glutamine; mGluR=metabotropic glutamate receptor; EAAT=excitatory amino acid transporter; NMDA=N-methyl-D-aspartate; Na<sup>+</sup>=sodium; Ca<sup>2+</sup>=calcium ion.

Kugaya A, Sanacora G. *CNS Spectr.* Vol 10, No 10. 2005.

# Antagonisti Recettori NMDA



**Felbamato (FBM)**



**Meprobamato**

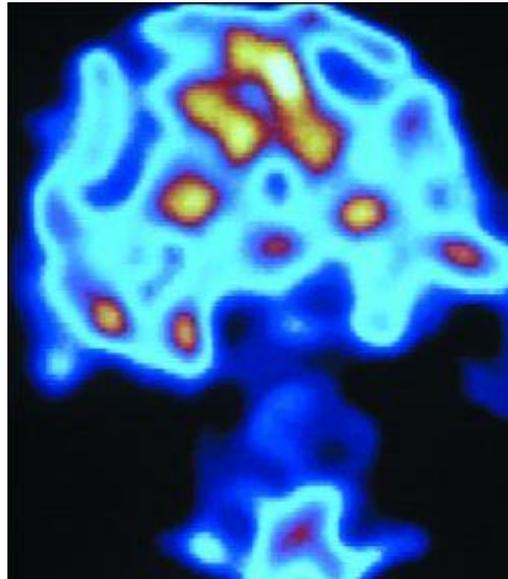
## FELBAMATO

- Agisce modulando l'attività dei recettori NR2B, legandosi allo stato desensibilizzato del canale
- Strutturalmente simile al **meprobamato** (ansiolitico GABAergico)
- **Usi terapeutici:** Convulsioni refrattarie gravi, crisi parziali con componenti miocloniche
- **Effetti collaterali:** grave anemia aplastica ed epatotossicità

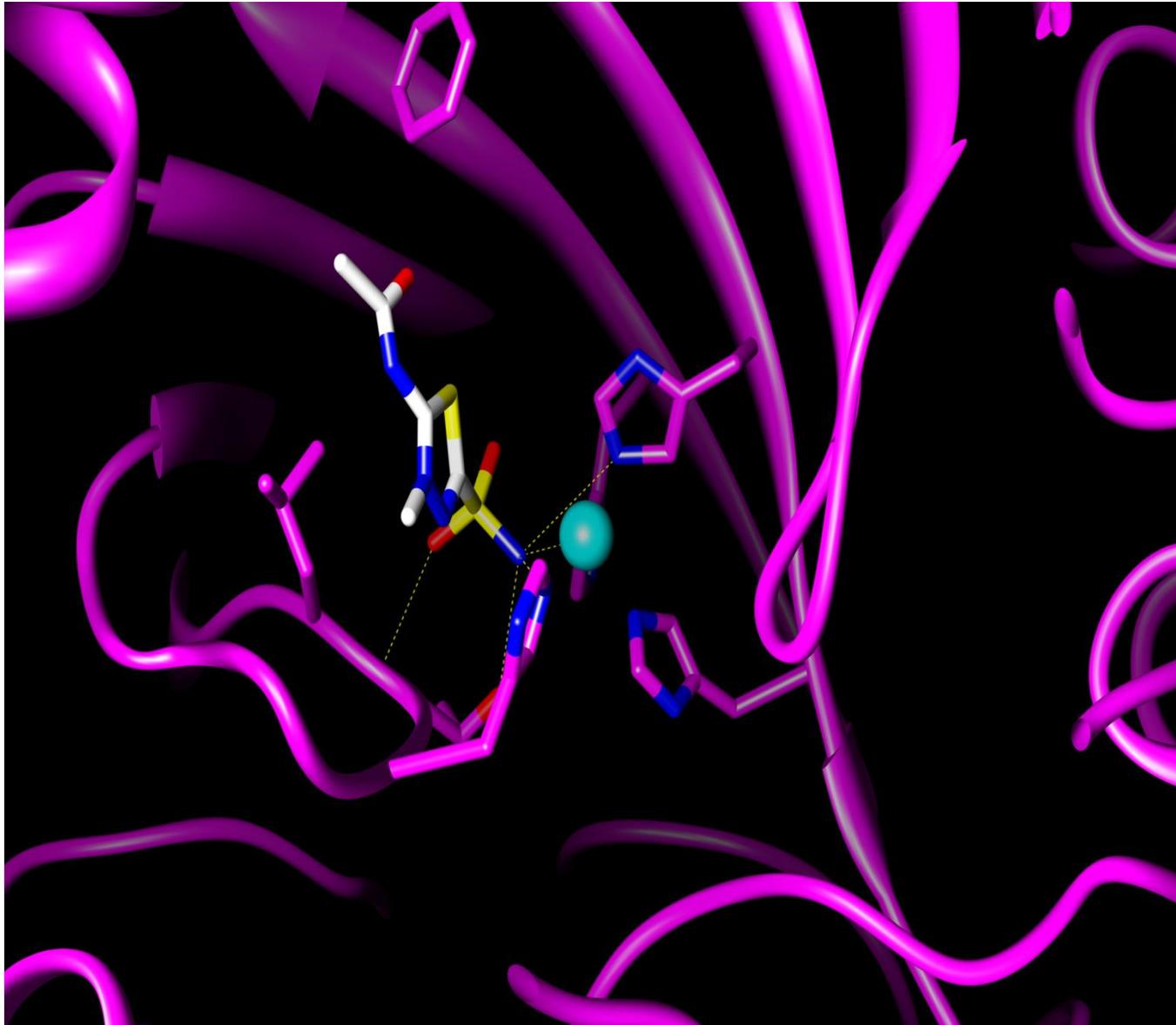
# Nuovi antiepilettici

## INIBITORI DELLA ANIDRASI CARBONICA (AC)

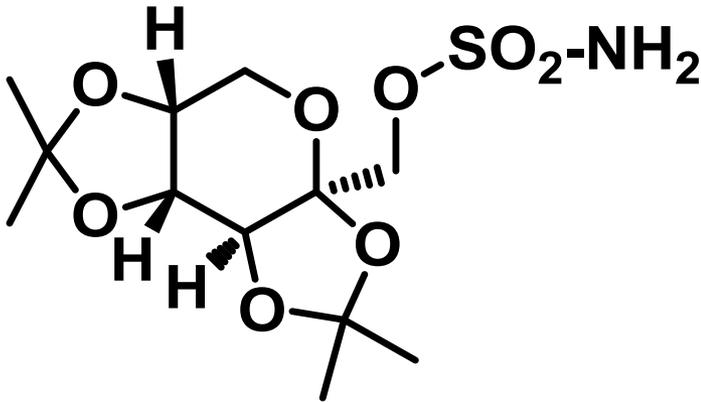
- Rapidi cambiamenti della composizione ionica nel sistema nervoso (SN), tra cui variazioni del pH, possono innescare *foci epilettici*
- La regolazione del pH nel SN dipende principalmente dal tampone  $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ , il cui equilibrio è assicurato dall'enzima AC
- Alcuni inibitori della AC vengono utilizzati nel trattamento dell'epilessia



# Anidrasi Carbonica in complesso con un Inibitore Competitivo Sulfonammidico



# Nuovi antiepilettici



**Topiramato (TPM) Topamax®**  
1980 (*Johnson Pharmaceutical*)

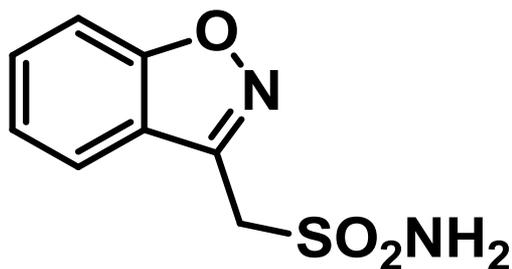
## Meccanismo:

- Blocco dei canali del Na<sup>+</sup> voltaggio dipendenti
- Potenziamiento GABAergico
- Blocco dei canali del Ca<sup>++</sup> voltaggio dipendenti di tipo L
- Inibizione dei recettori NMDA del glutammato
- **Inibizione Enzima Anidraasi Carbonica**

**Uso:** Eemicranie; disordini bipolari



# Nuovi antiepilettici



Scoperta nel **1972** (*Dainippon Sumitomo Seiyaku*)

Commercializzata negli USA nel **2000**

**Zonisamide** (Zonegran®)

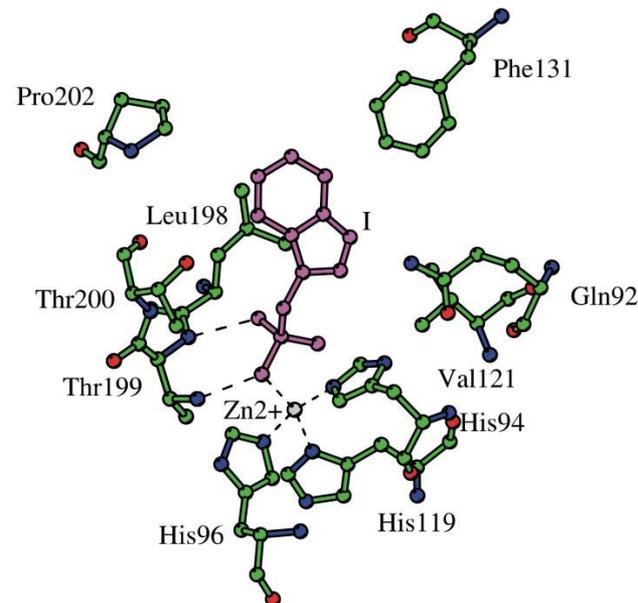
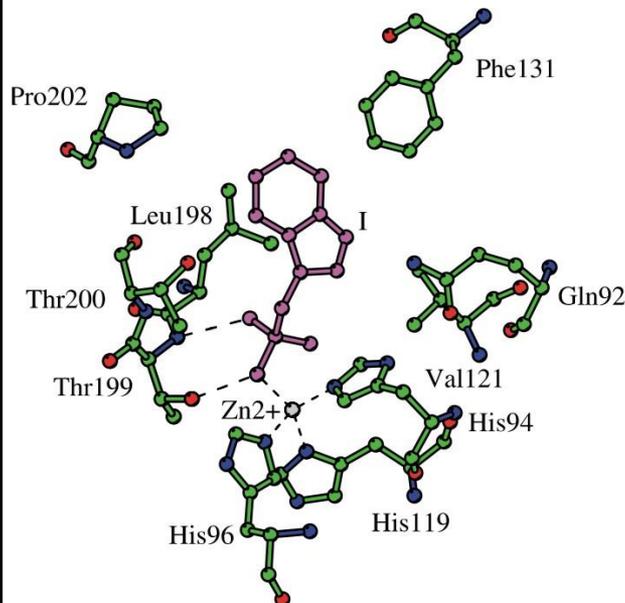
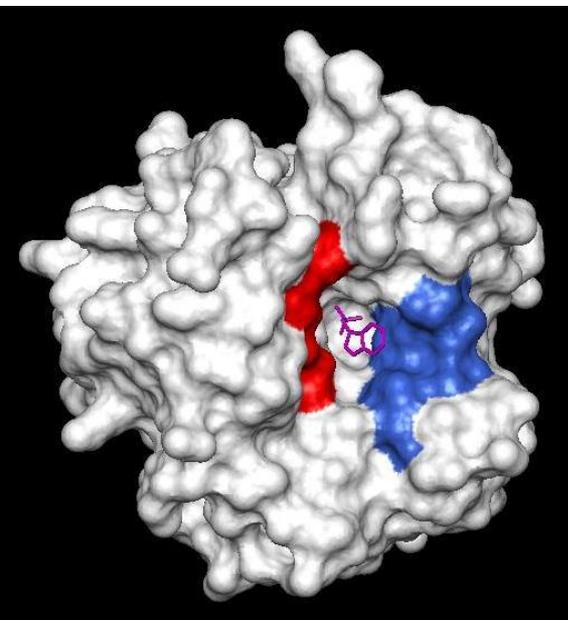
## Meccanismo:

- Blocco dei canali del Na<sup>+</sup> voltaggio dipendenti
- Blocco dei canali del Ca<sup>++</sup> voltaggio dipendenti di tipo T
- Potenziamiento GABAergico (diretto ed indiretto)
- **Inibizione Enzima Anidrase Carbonica**

## Uso:

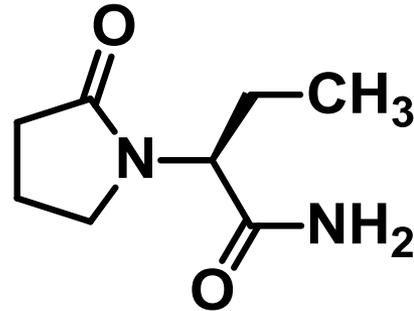
- Anticonvulsivante di seconda scelta nei pazienti adulti
- Terapia aggiuntiva nelle crisi parziali refrattarie con o senza generalizzazione secondaria

# Adotto della CA II con zonisamide (ZNS)



ZNS is a potent CAI:  $K_i = 35$  nM (hCA II) and 20 nM (hCA V)  
De Simone et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2315-20.

# Nuovi antiepilettici



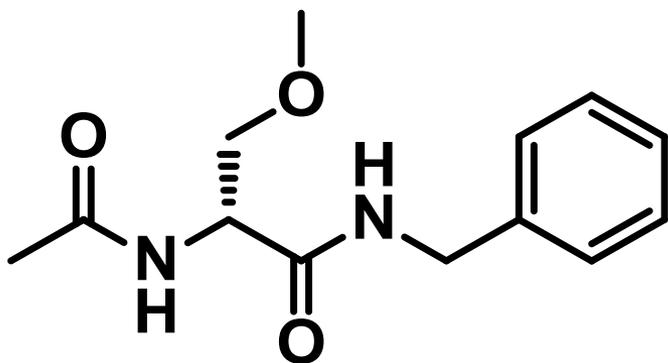
**Levetiracetam**  
(Keppra®)

- **Meccanismo:**

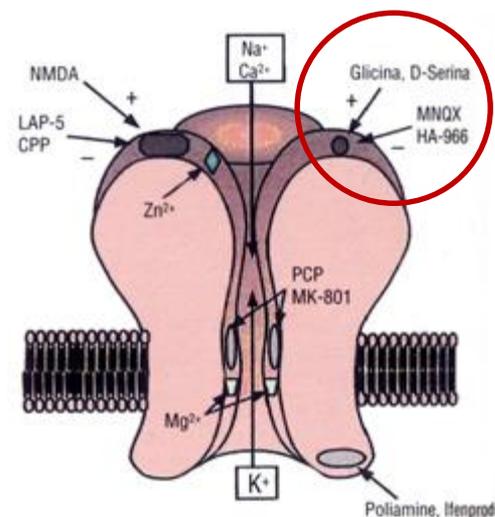
- si lega a SV2A, proteina che regola la fusione delle vescicole pre-sinaptiche
- blocco dei canali del calcio voltaggio-dipendenti
- aumento del tono GABAergico antagonizzando gli effetti di modulatori allosterici negativi, quali le  $\beta$ -carboline

- **Uso:** in monoterapia o in associazione per il trattamento delle crisi parziali e in associazione per il trattamento delle crisi miocloniche e delle crisi tonico-cloniche generalizzate

# Nuovi antiepilettici



**Lacosamide**  
(*Vimpat*<sup>®</sup>)



**Meccanismo:** Potenzia selettivamente l'inattivazione lenta dei canali del sodio voltaggio-dipendenti → tropismo per i *foci epilettici*

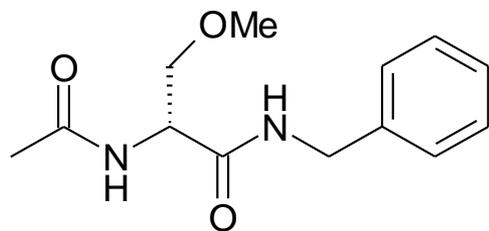
- Può interagire col sito di legame della glicina sul recettore ionotropico NMDA del glutammato (subunità NR2B)

Inibisce l'anidasi carbonica

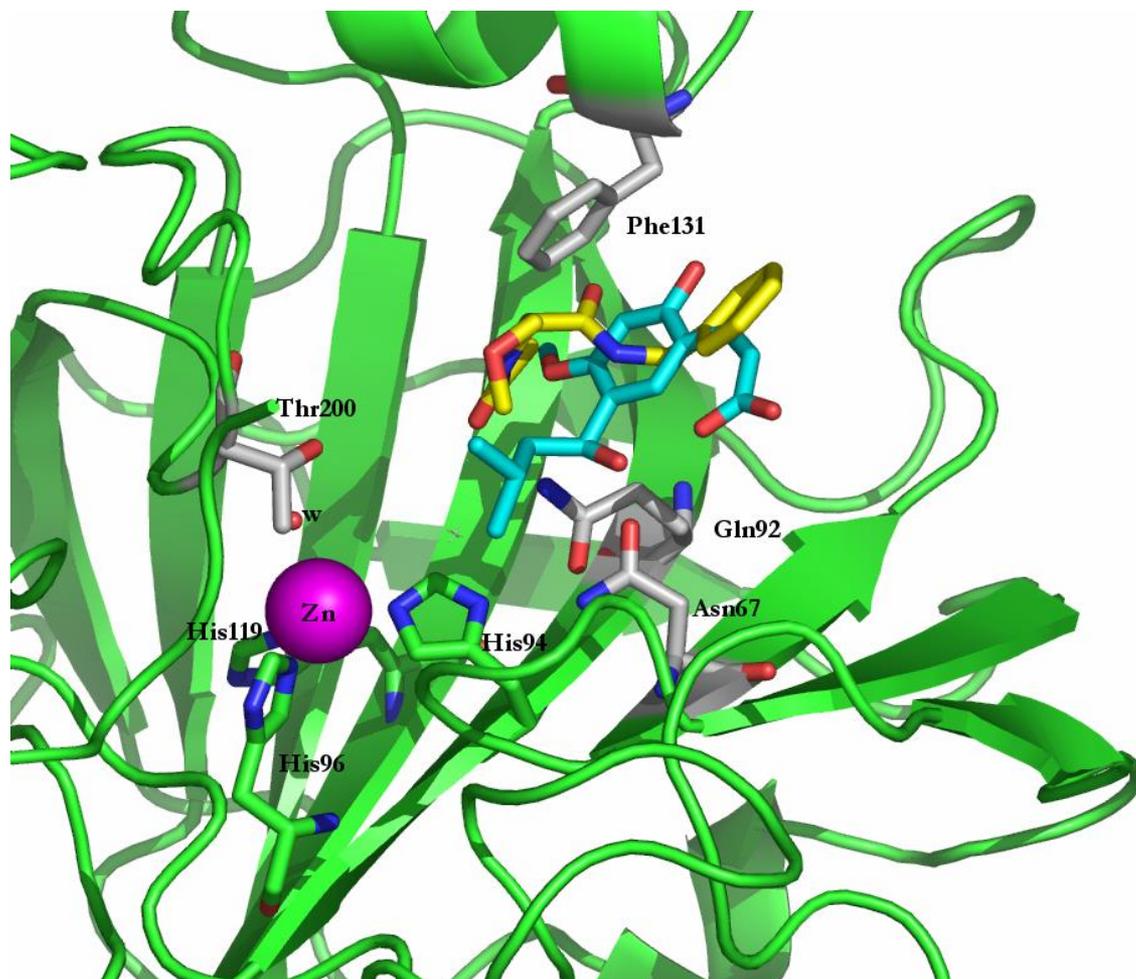
**Uso:**

- Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale in pazienti adulti e adolescenti.

Lacosamide as a CAI (Temperini et al., *J Med Chem* 2010, 53:850-854 )



Clinically used antiepileptic drug (since 2008)



Ki(CA II) = 331 nM

Ki(CA I) = 362 nM

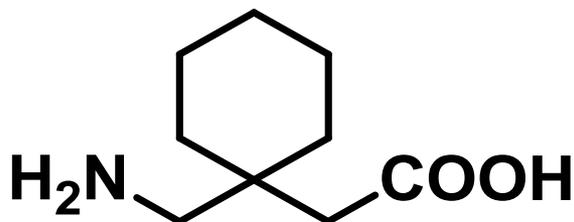
Ki(CA VA) = 4560 nM

Ki(CA IX) = 353 nM

Ki(CA XV) = 460 nM

hCA II – hydrolyzed coumarin  
NP (in blue) adduct  
hCA II – lacosamide (yellow)

# Nuovi antiepilettici



**Gabapentin**

## Analogo del GABA ad attività non GABAergica

Sviluppato al fine di trovare analoghi del GABA più lipofili

**1993:** approvato come farmaco anticonvulsivante

**2002:** approvato per il trattamento del dolore neuropatico

- **Meccanismo:** legame alla subunità  $\alpha 2\delta$  dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  VOC con conseguente riduzione dell'influsso di calcio
- Alto indice terapeutico
- Scarsi effetti collaterali
- Non è un induttore enzimatico