

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)

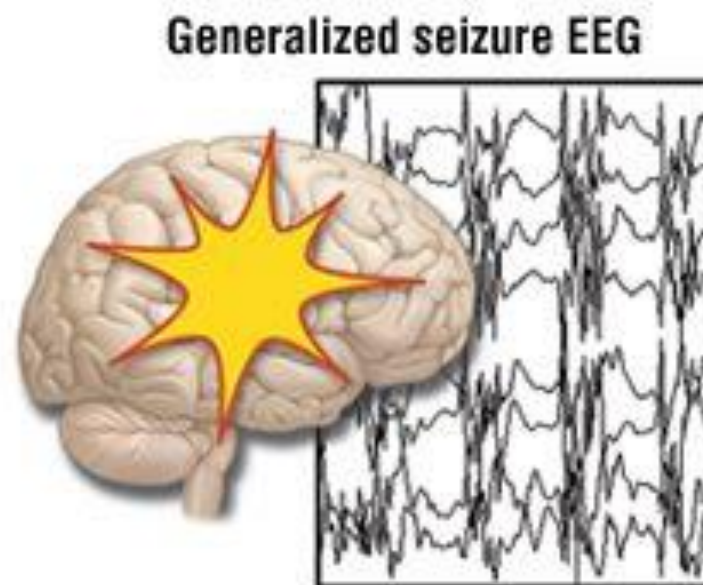
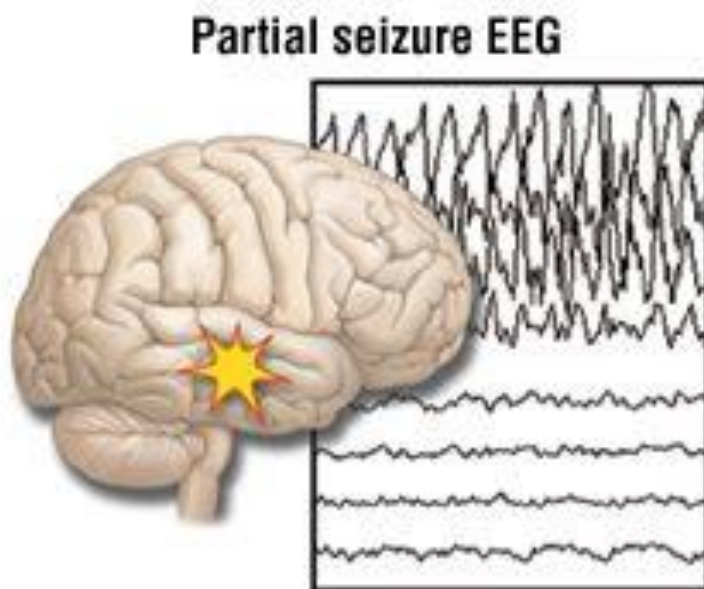
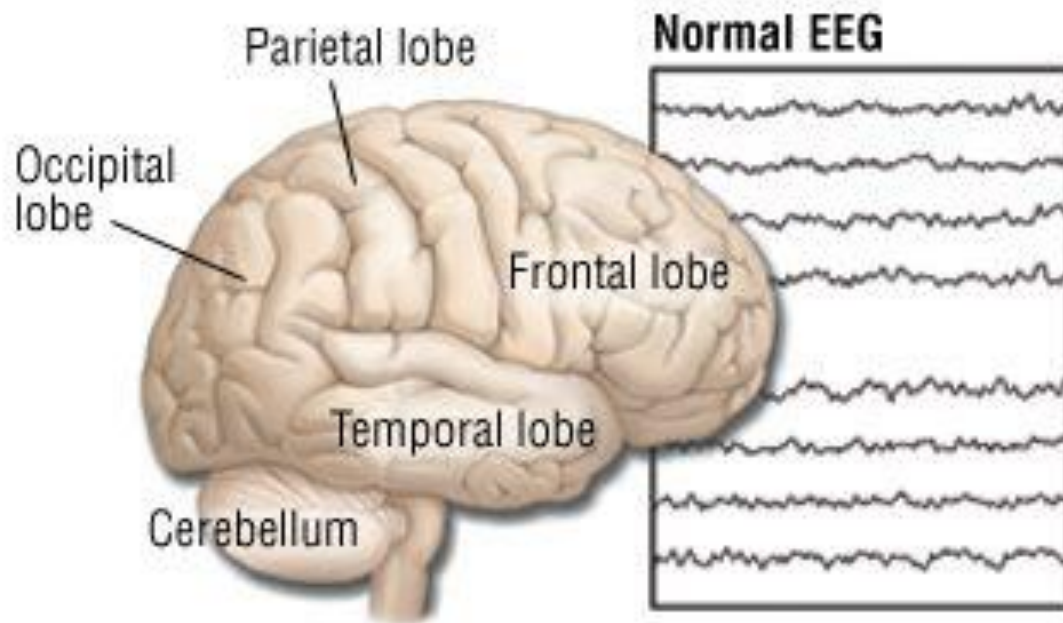
- A. **Semplici:** Mantenimento della coscienza; la sintomatologia dipende dall'area coinvolta.
- B. **Complesse:** Caratterizzate da allucinazioni sensoriali, distorsione mentale e perdita di coscienza, disfunzione motoria. Possono evolvere in attacchi generalizzati.

II. Crisi Generalizzate

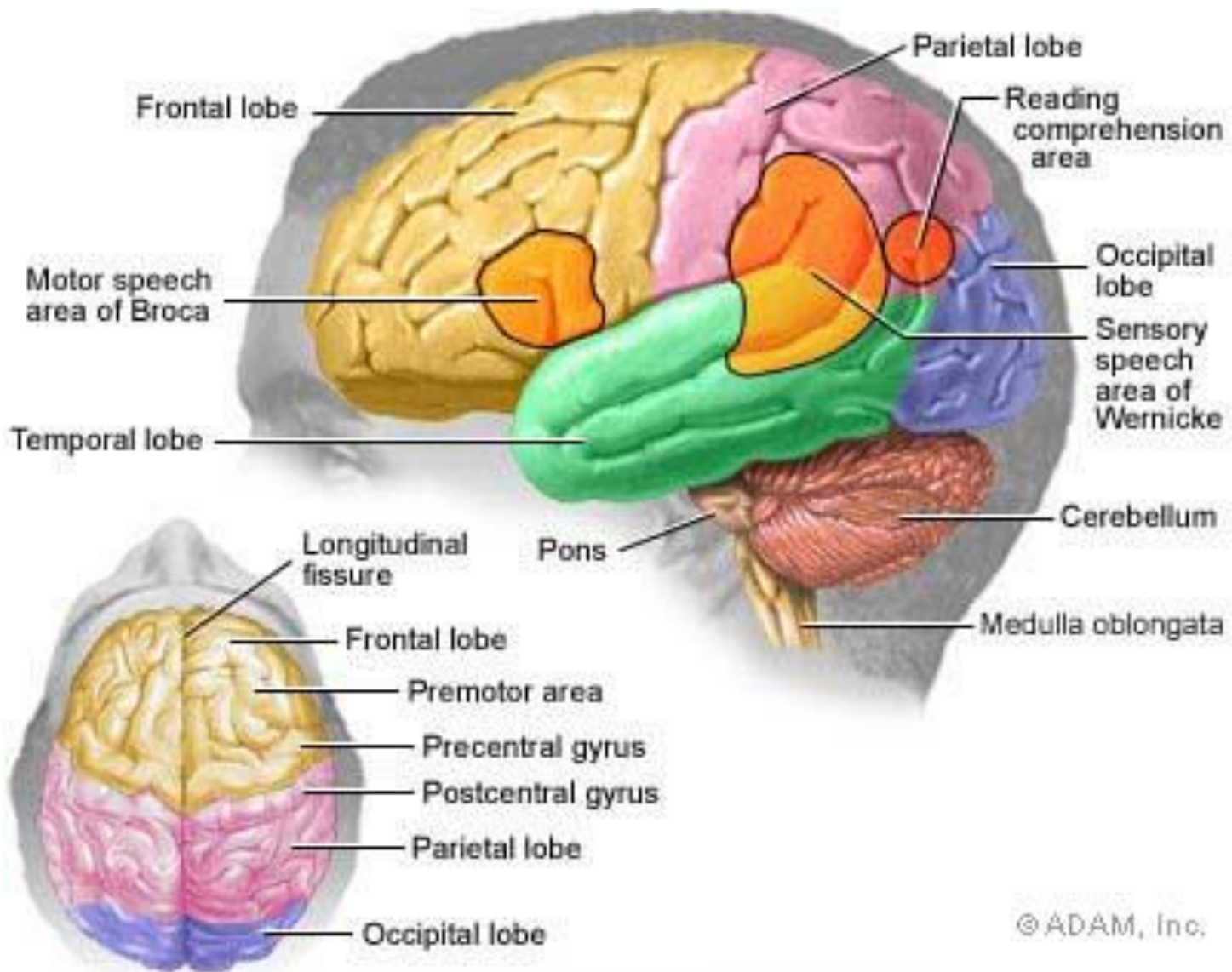
- A. **Crisi Tónico-Cloniche: (*grande male*):** Perdita di coscienza, seguita da fasi toniche e poi cloniche.
- B. **Assenze (*piccolo male*):** Improvvisa e breve interruzione delle attività con perdita di coscienza breve, improvvisa ed autolimitante.
- C. **Crisi Miocloniche:** brevi e ripetuti episodi 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.

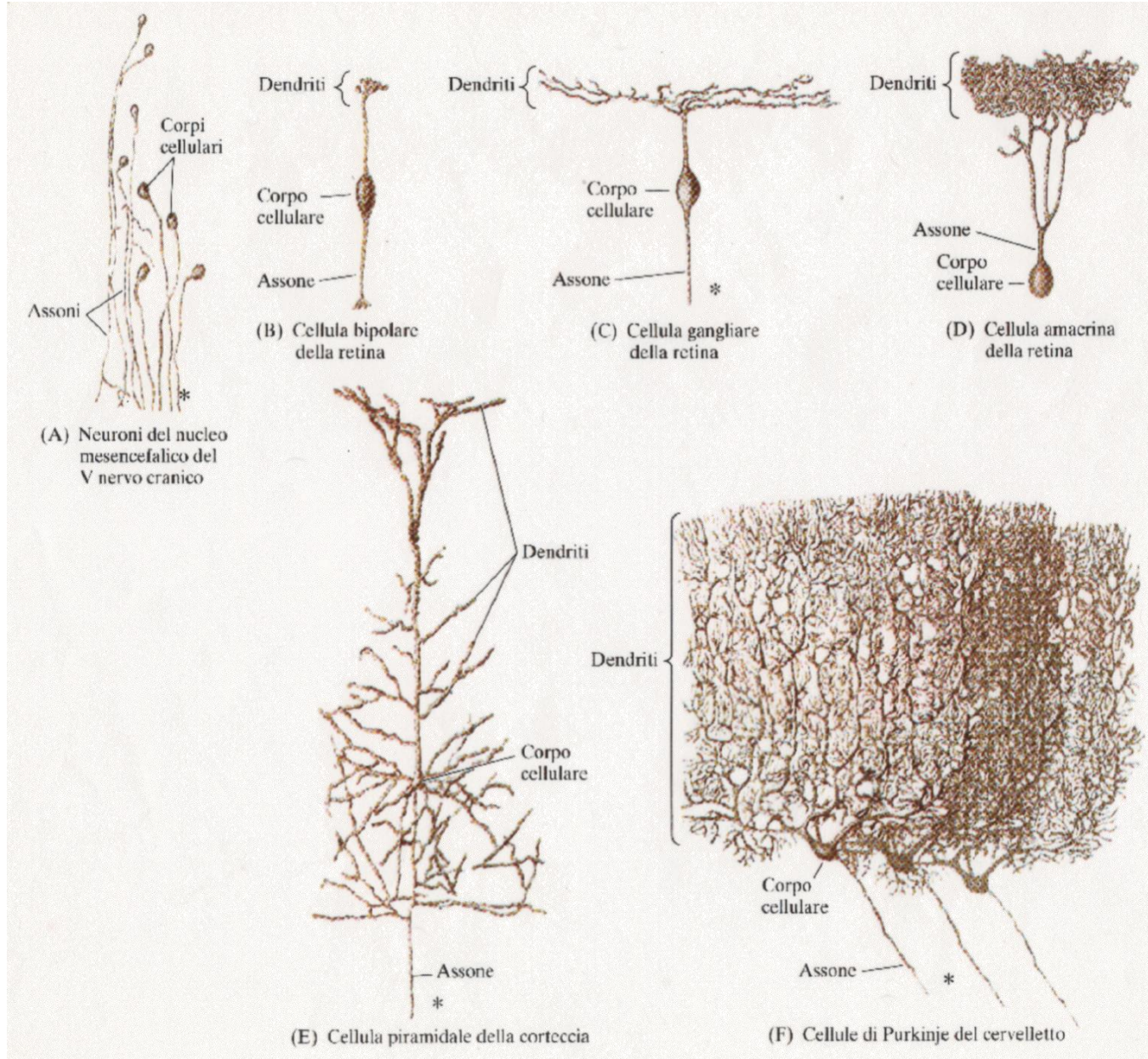
Epilepsia, 1981, 22, 489–501; *Epilepsia*, 1989, 30, 389–399.



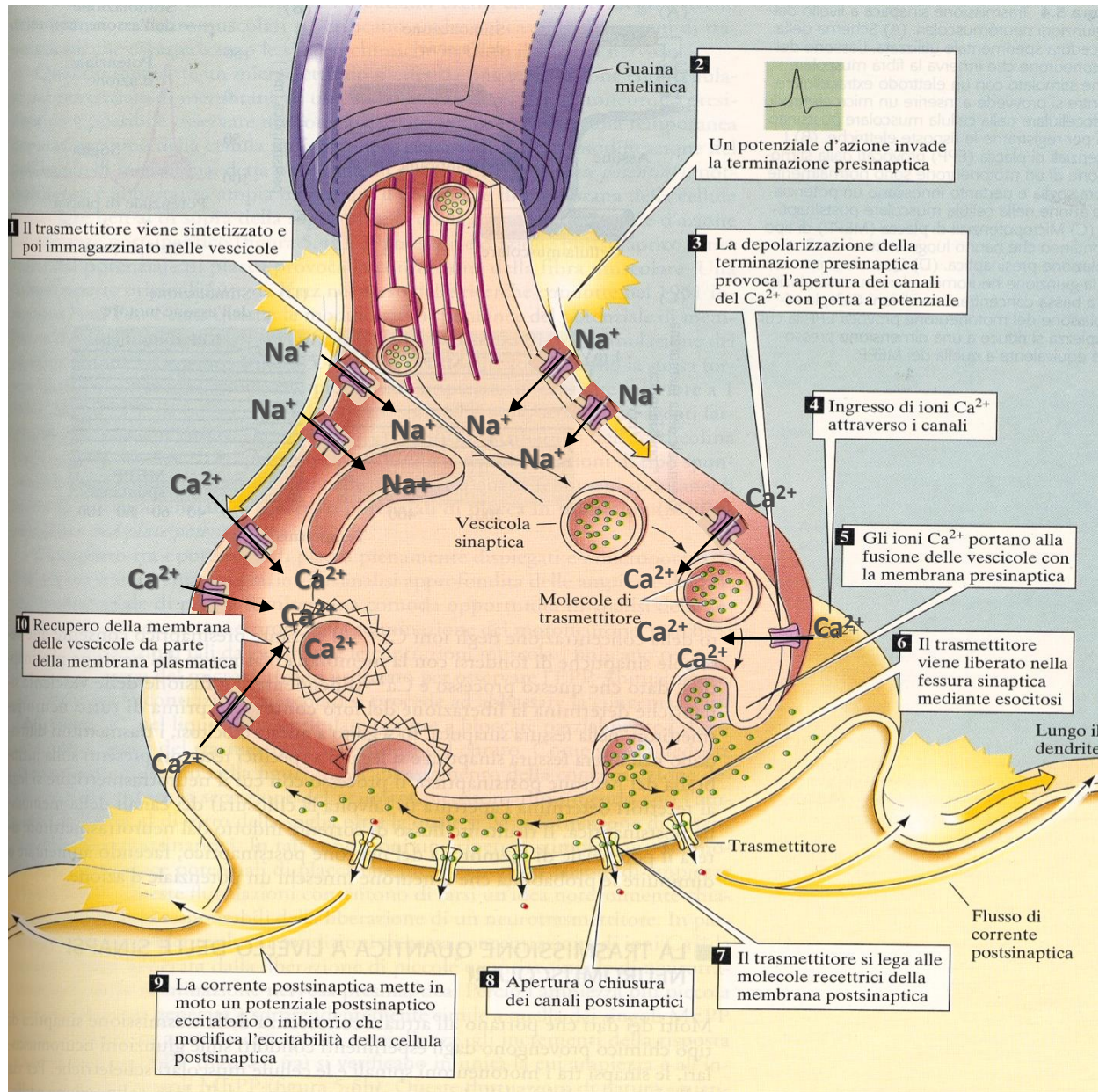
Epilessia: Basi Neurologiche



Epilessia: Basi Neurologiche

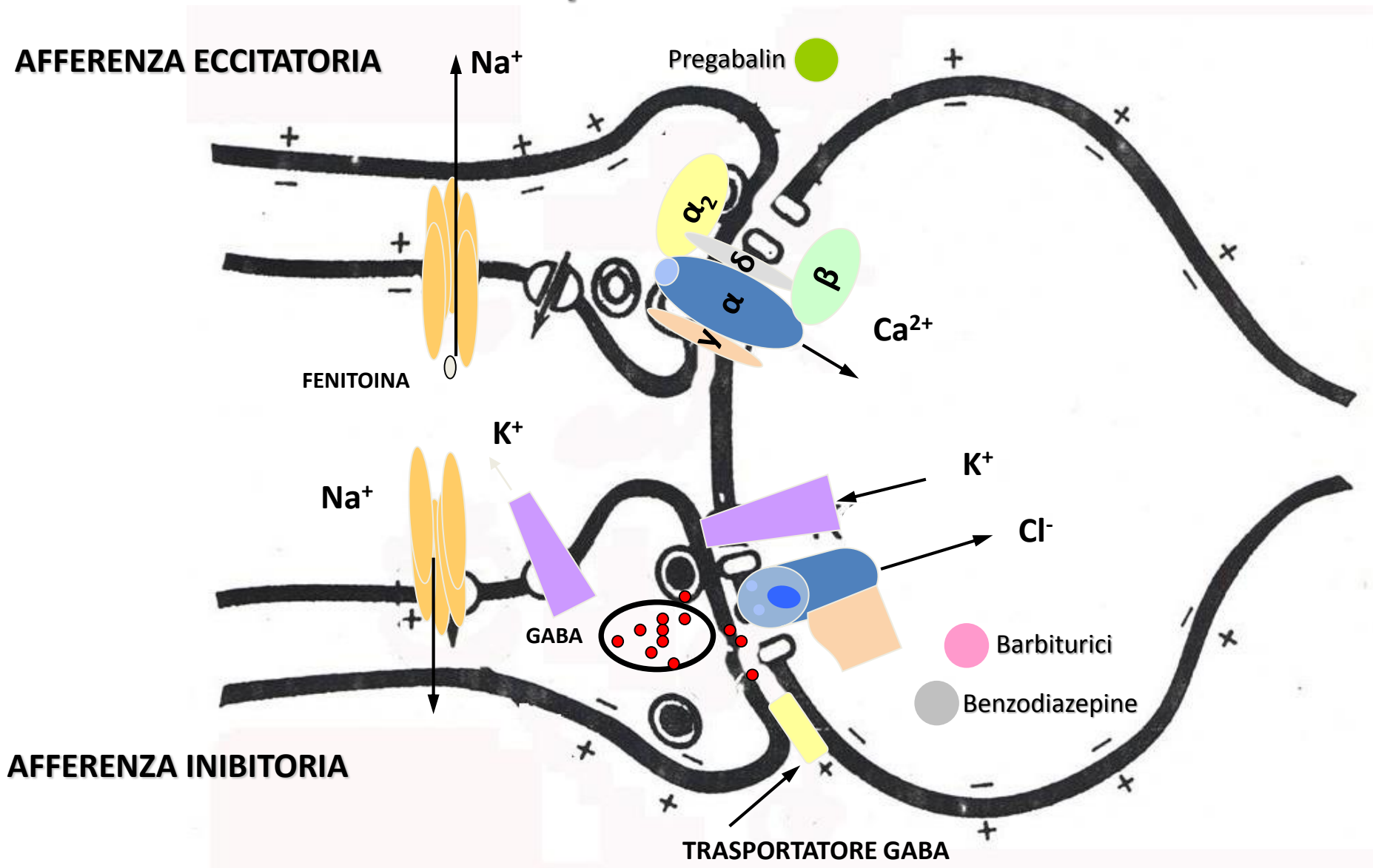


Epilessia: Basi Biochimiche

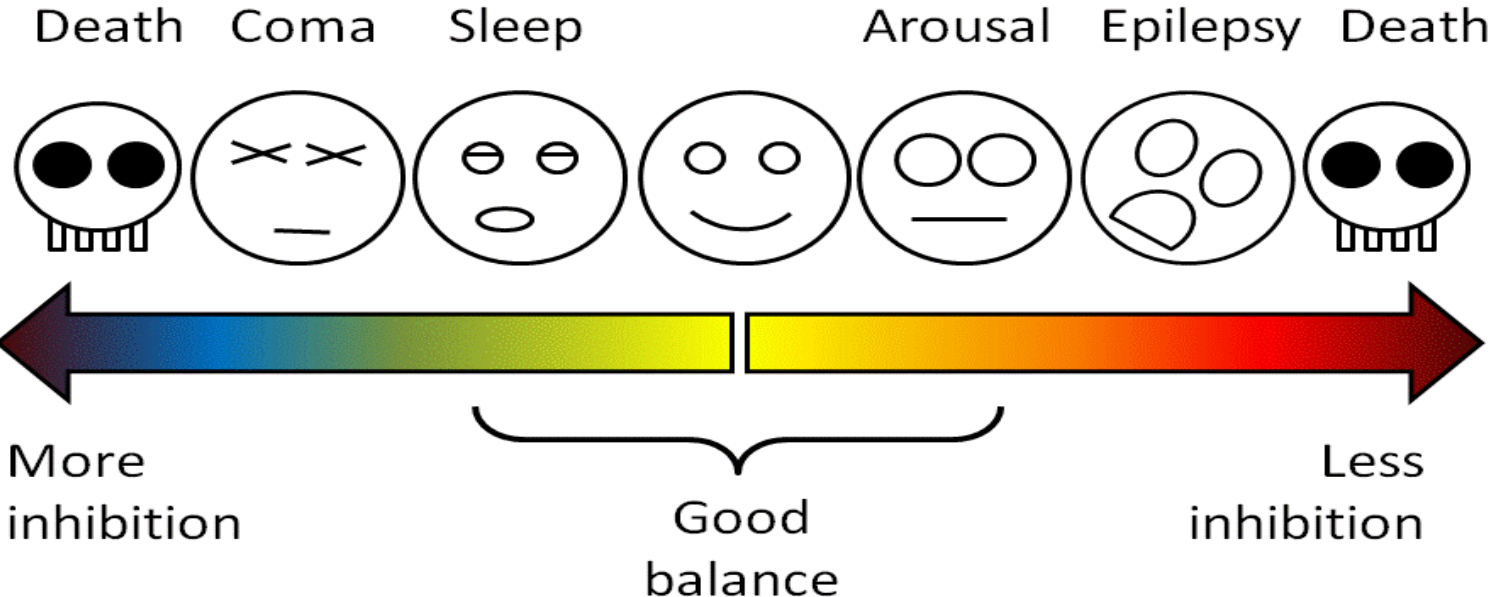
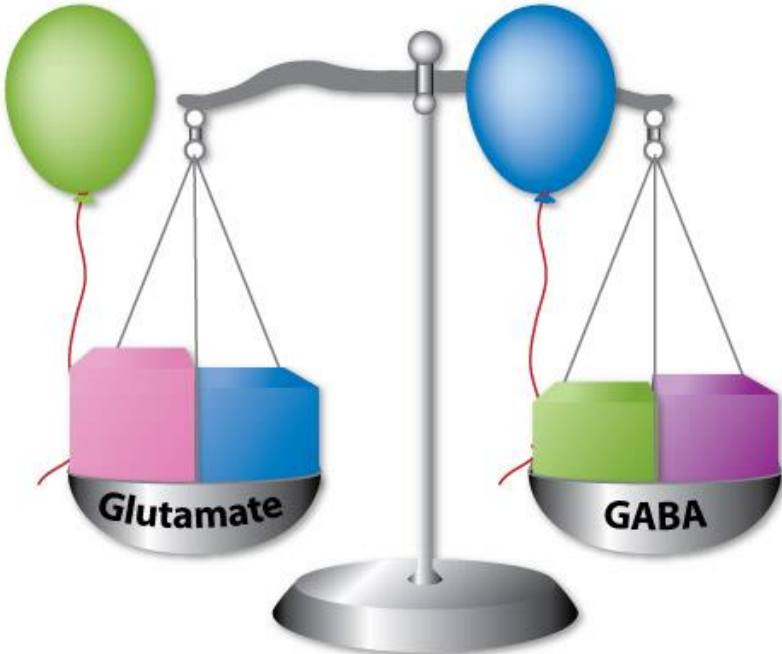
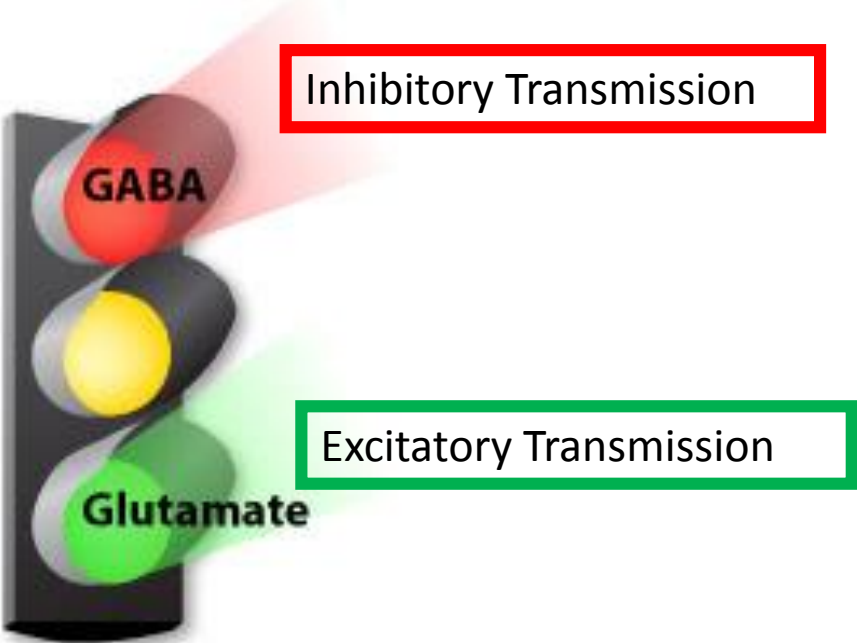


Farmaci Antiepilettici

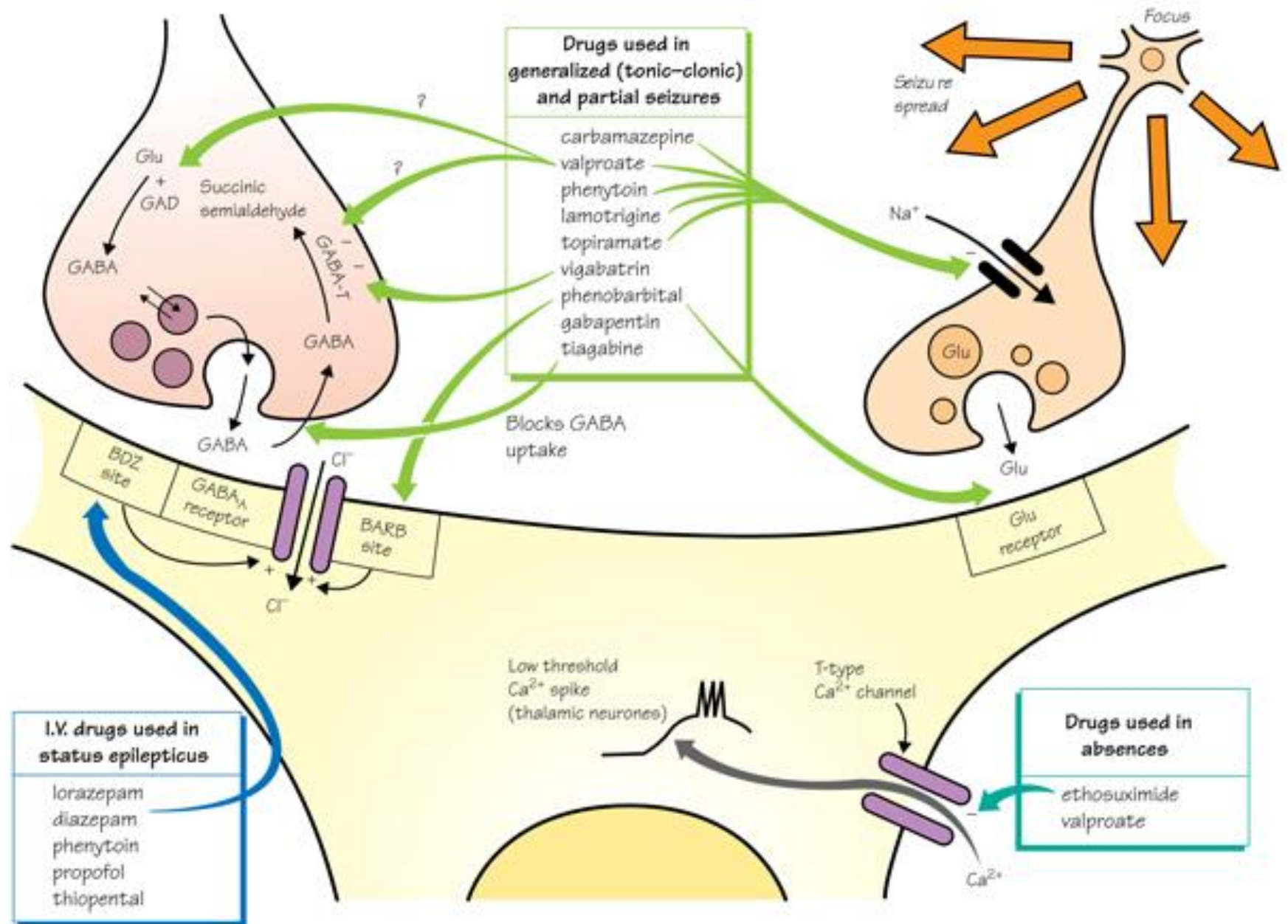
Principali siti d'azione



Neuronal Bases



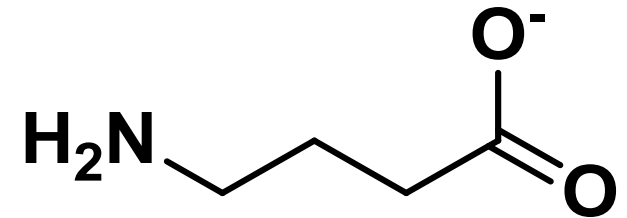
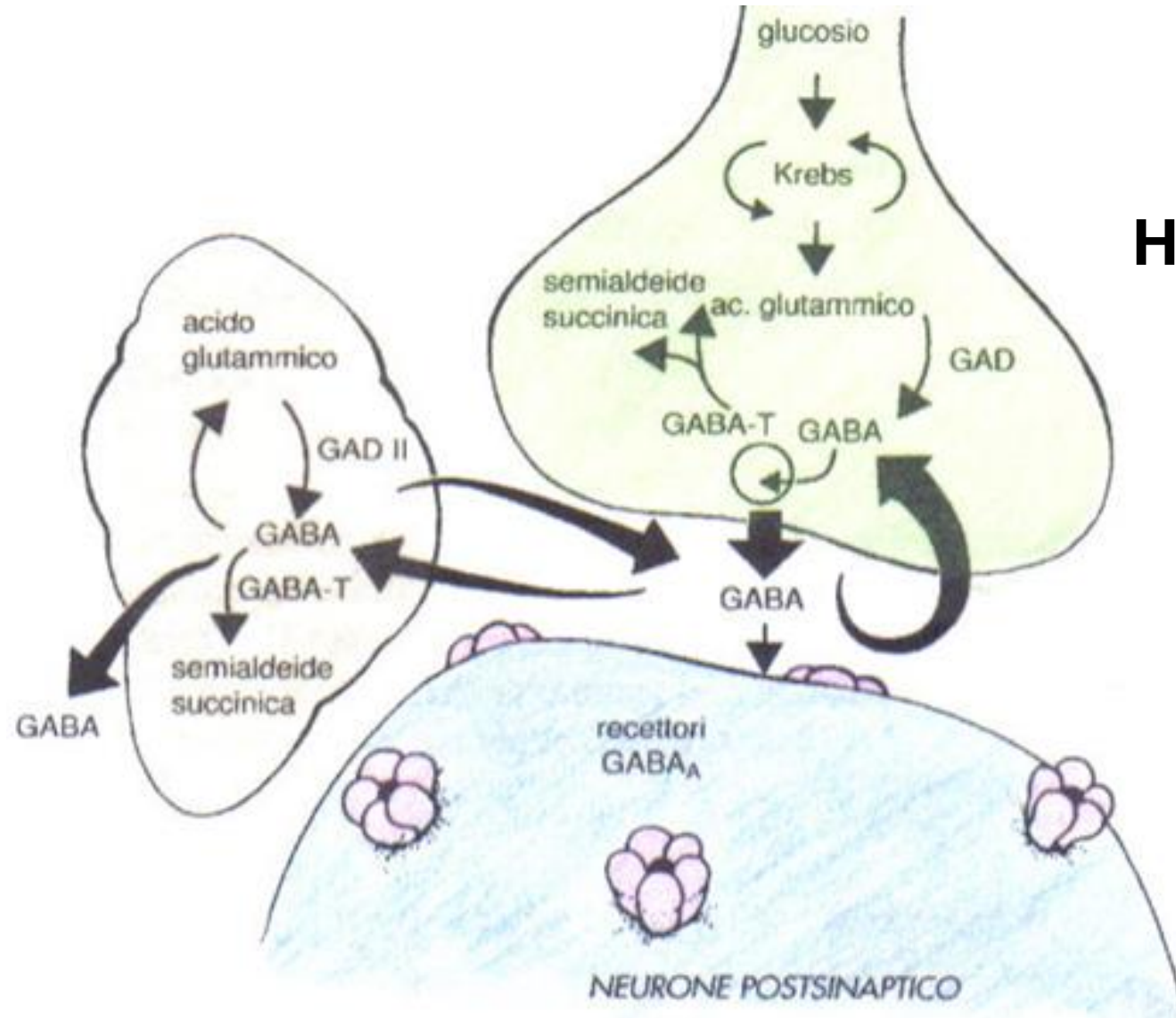
Epileptic drugs targets



Farmaci Antiepilettici

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

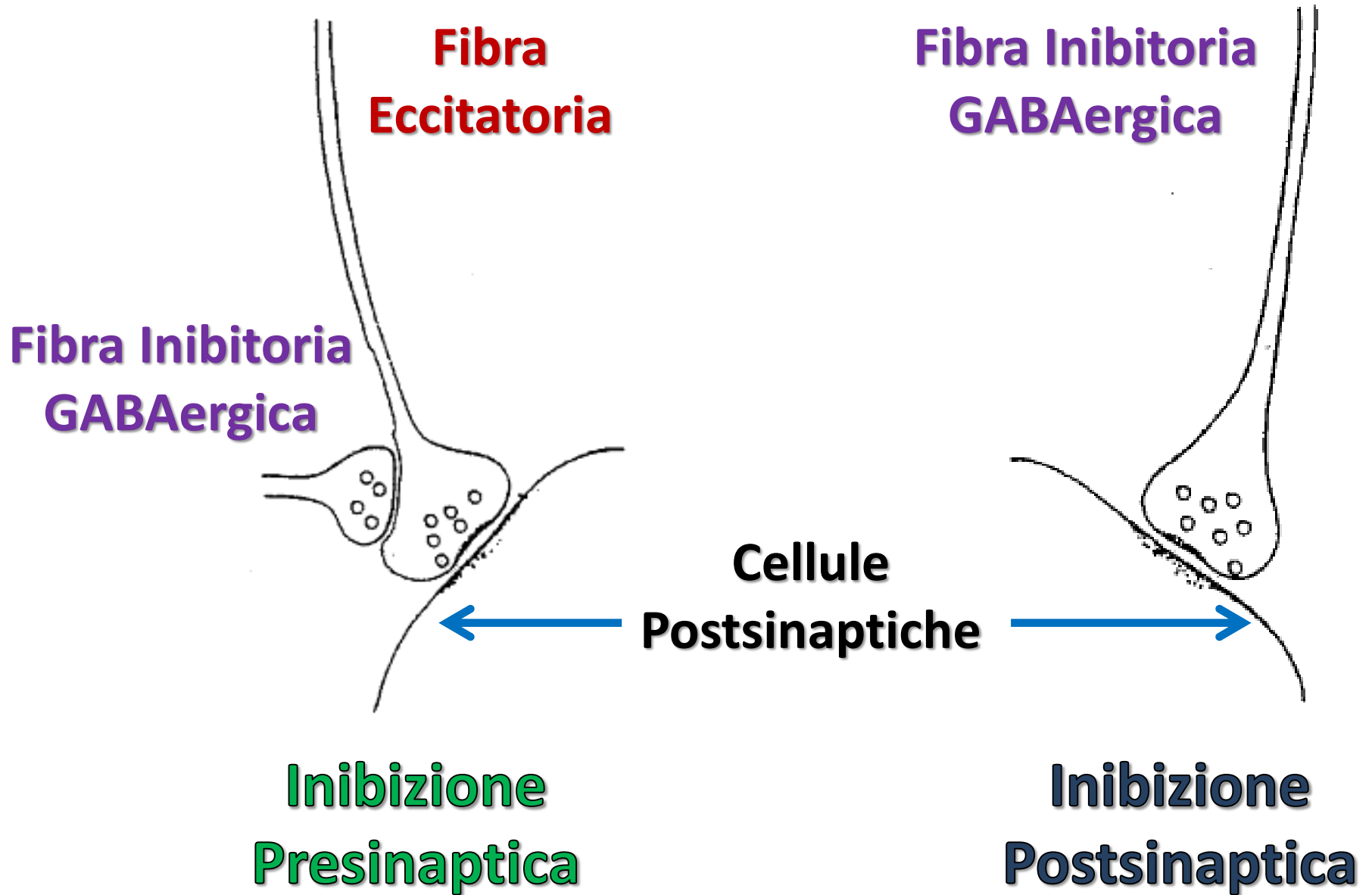
Trasmissione GABAergica



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_A:

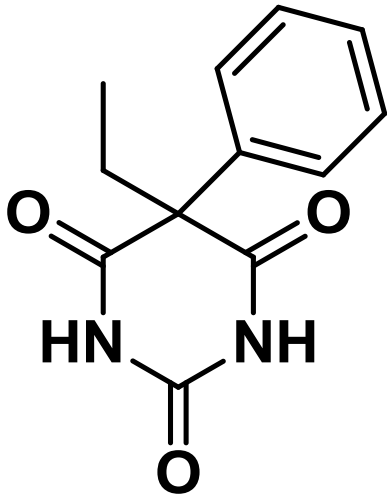
- Barbiturici
- Benzodiazepine (BDZ)

2. Inibitori della GABA-T

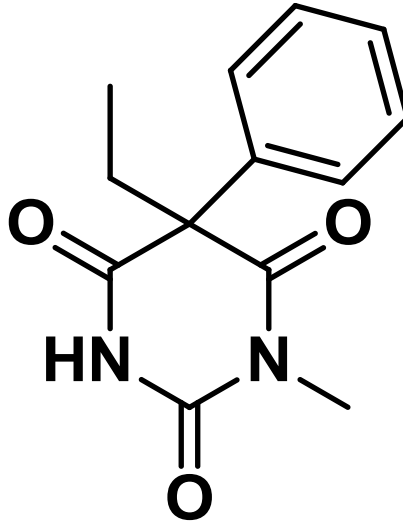
3. Inibitori del GAT

4. Agonisti GABAergici

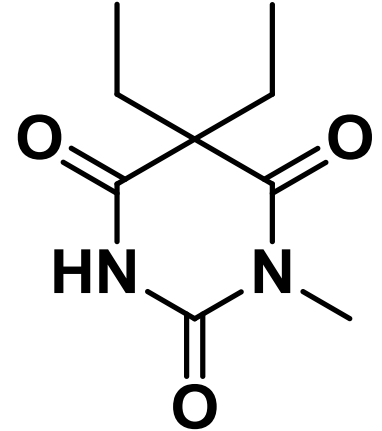
Barbiturici



Fenobarbital



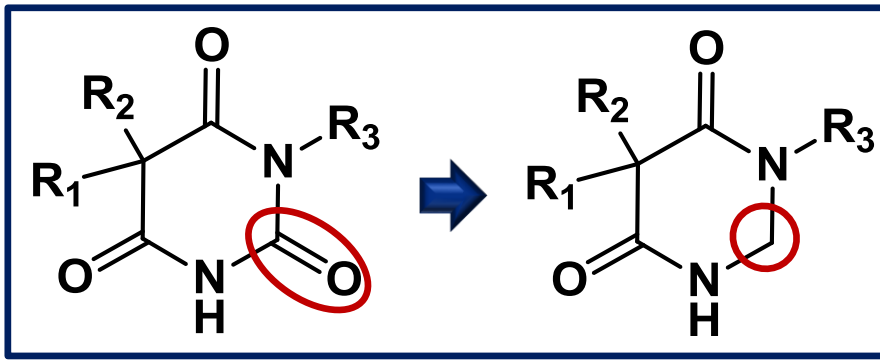
Metilfenobarbital



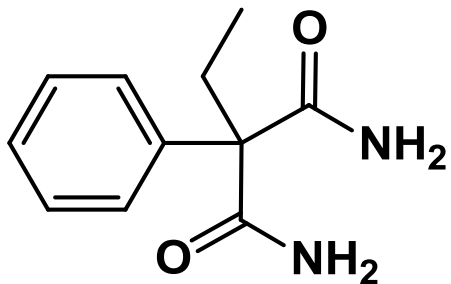
Metabarbital

- **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



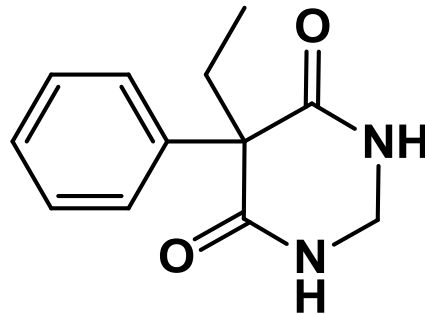
Ottenuti per sostituzione di un gruppo C=O dei barbiturici con un CH₂



PEMA

Meno attivo
Più tossico

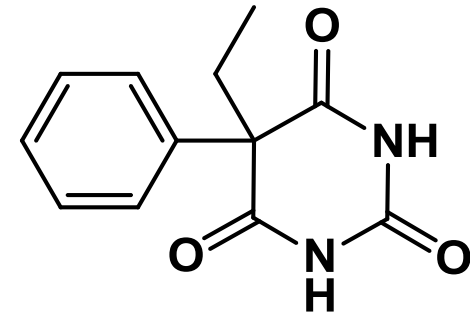
in vivo ←



Primidone (PRM)
(Mysoline)

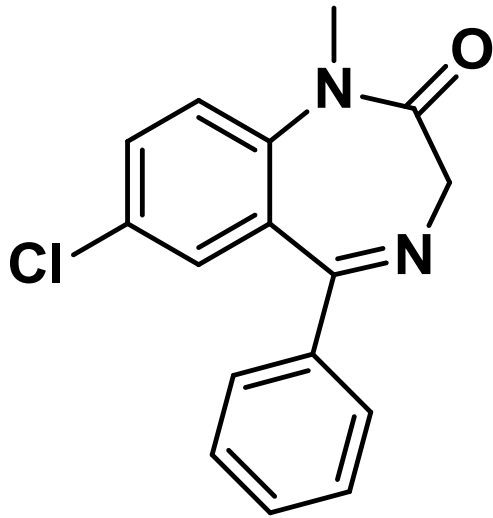
Bloccante dei canali del Na⁺

in vivo →

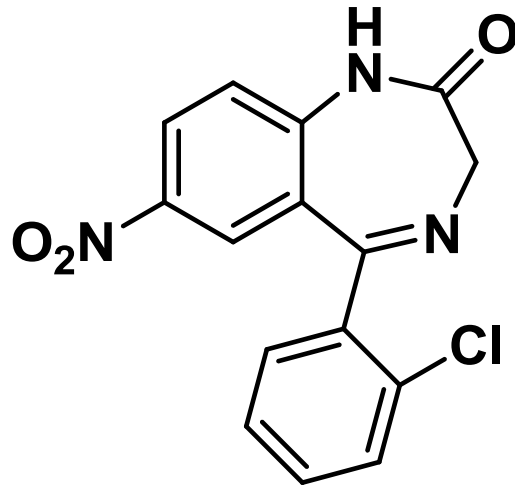


Fenobarbitale

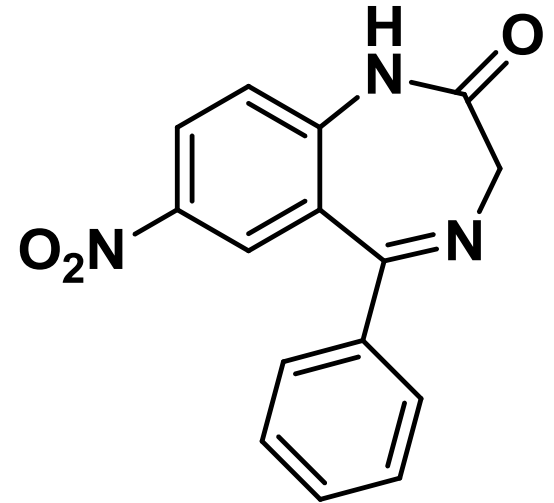
Benzodiazepine



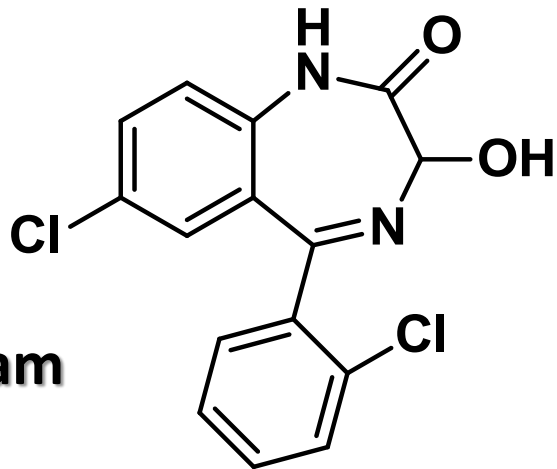
Diazepam



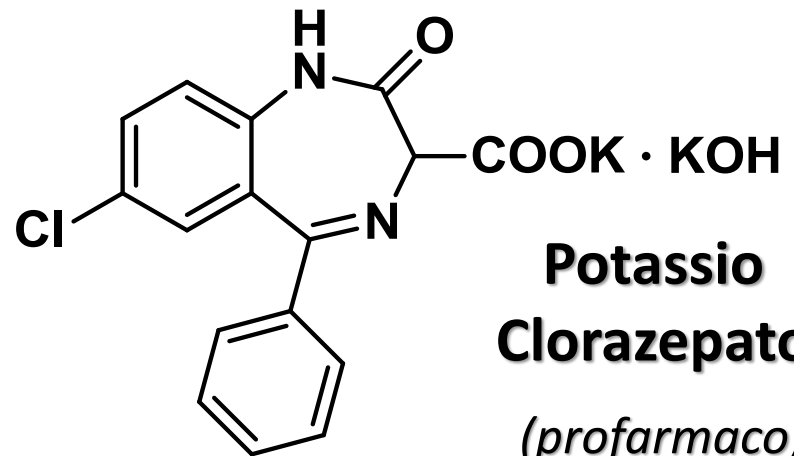
Clonazepam



Nitrazepam

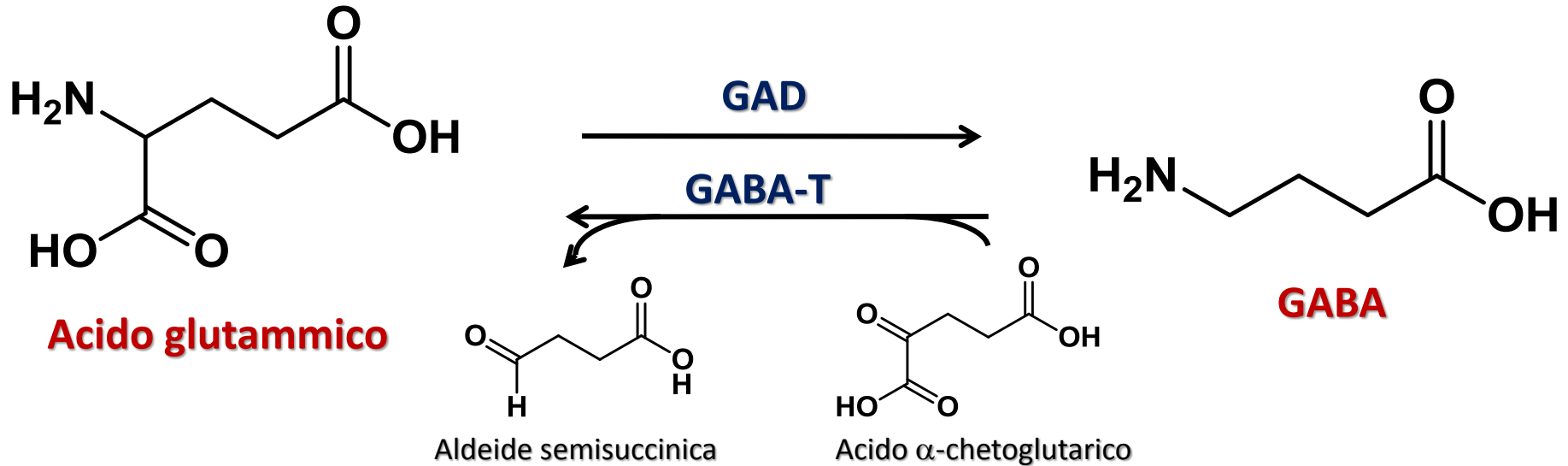


Lorazepam



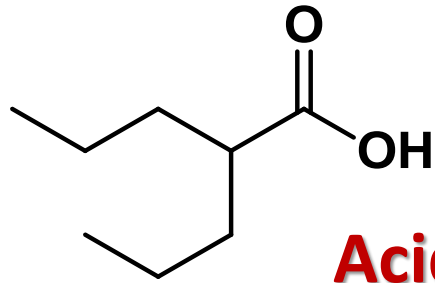
**Potassio
Clorazepato**
(profarmaco)

GABA: Sintesi e metabolismo

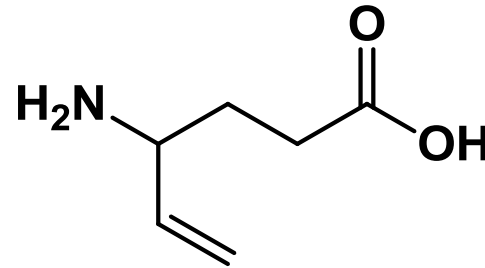


- **GAD (Decarbossilasi dell' acido glutammico)**: Presente nel SNC e nella retina; utilizza piridossalfosfato (PLP) come cofattore
- **GABA-T (GABA-transaminasi)**: Ampiamente distribuita; usa PLP come cofattore

Inibitori della GABA-T



Acido Valproico

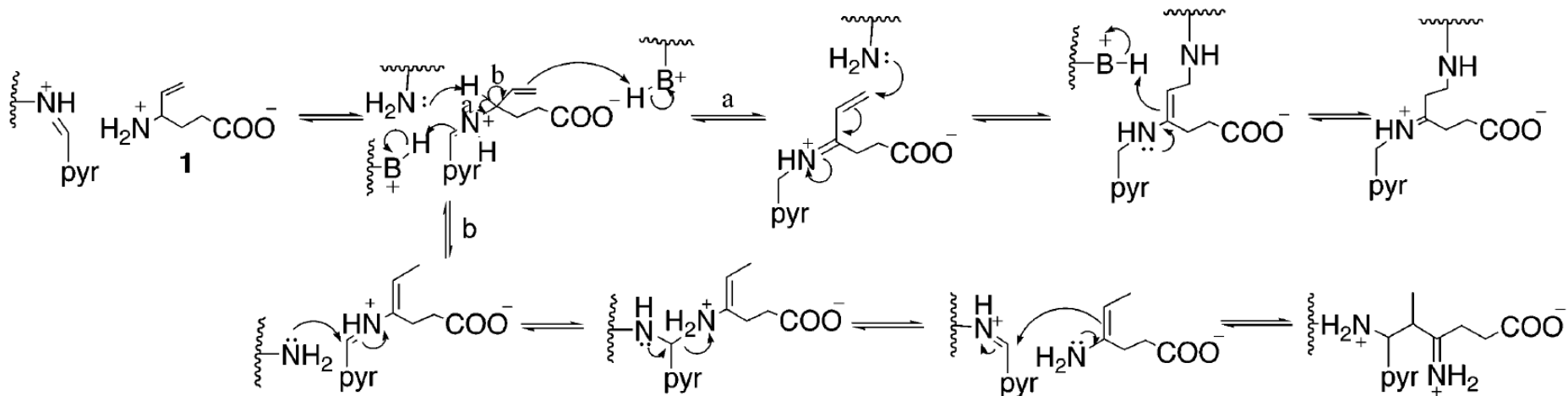


Vigabatrin

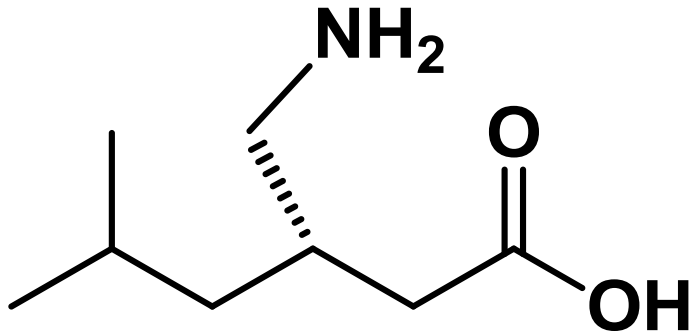
- Somministrato come sale sodico
- Agisce anche bloccando i VOC del Na^+ e del Ca^{2+} (tipo T)
- Epatotossico e teratogeno

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

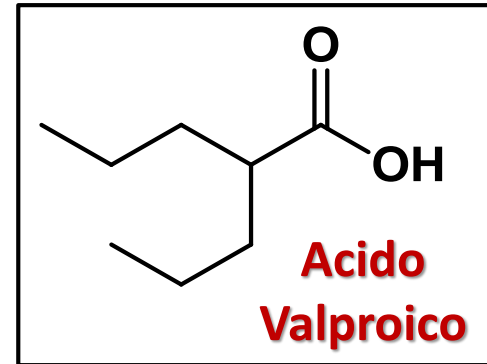
Meccanismo di inibizione irreversibile della GABA-T da parte del Vigabatrin



Inibitori della GABA-T



Pregabalin (Lyrica®)

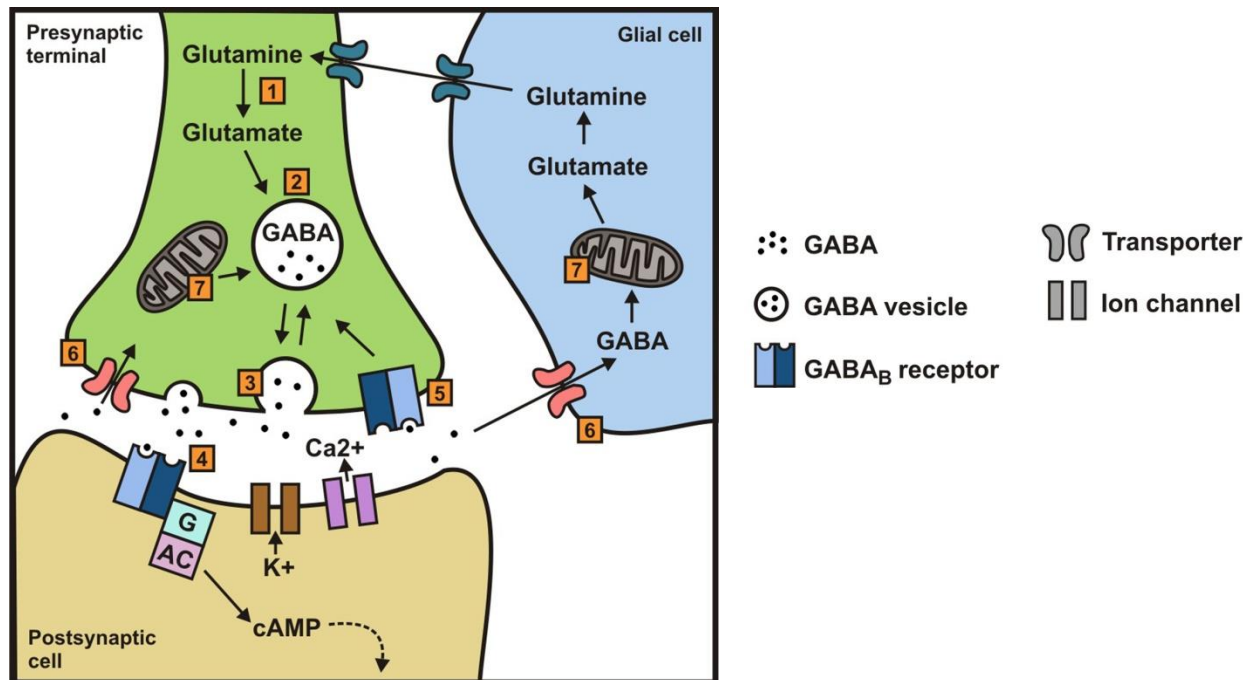


**Acido
Valproico**

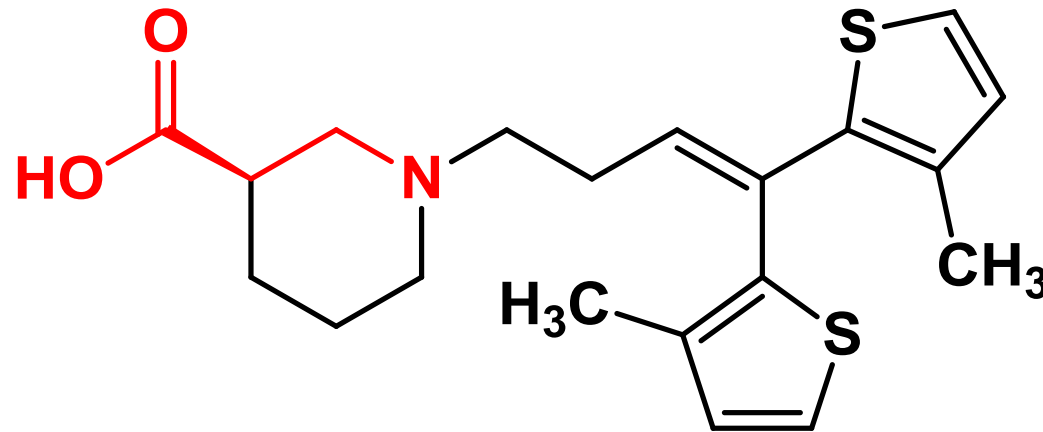
- Approvato come anticonvulsivante dalla FDA nel 2005
- Inibitore competitivo estremamente potente della GABA-T
- Esercita azione analgesica centrale attraverso il blocco dei canali del Ca^{2+} localizzati nel midollo spinale e cervello
- Il blocco dei canali del Ca^{2+} riduce il rilascio di neurotrasmettitori 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*)

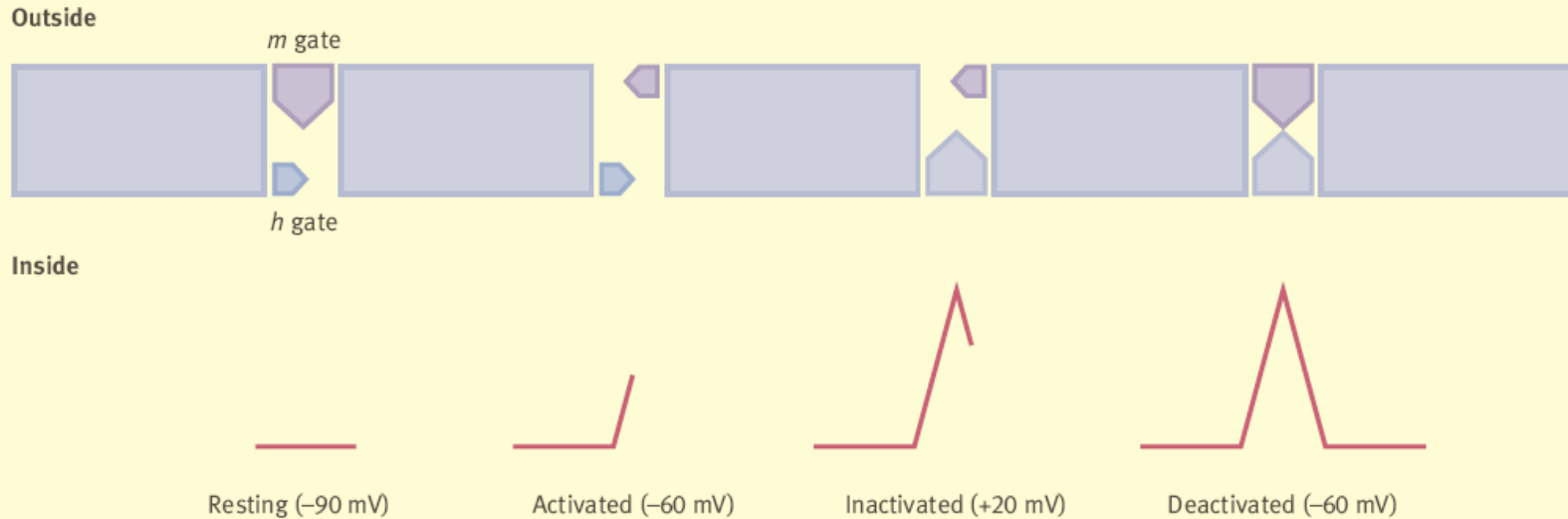


Tiagabina

- **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

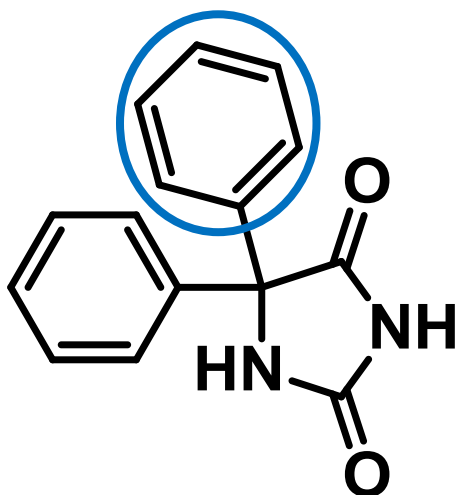
Canale chiuso e inattivo

- 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⁺

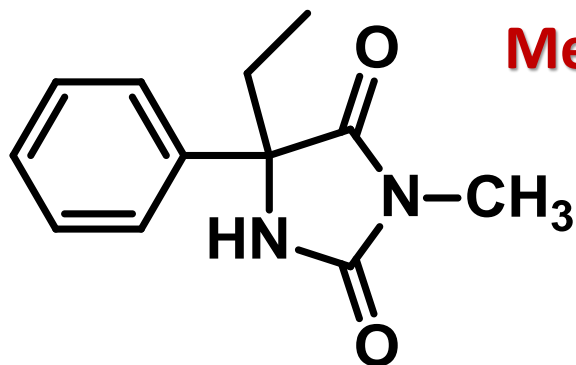
Idantoine

FONDAMENTALE PER
L'ATTIVITÀ



Fenitoina (PHT)

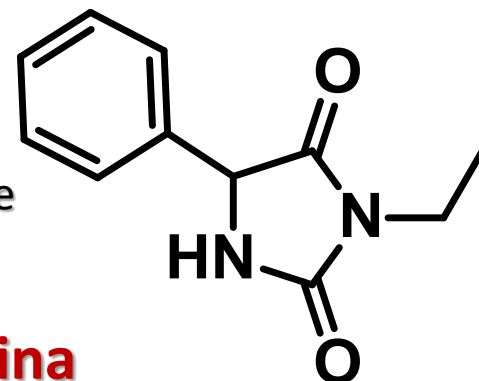
- **Uso:** Crisi parziali e tonico-cloniche; *status epilettico*
- **Effetti collaterali:** SNC (atassia, nistagmo, sedazione); reazioni idiosincratice (dermatiti, trombocitopenia)
- **Farmacocinetica:**
 - Bassa solubilità in acqua: somministrata come sale sodico
 - Metabolizzata a derivato 5-idrossifenilico,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



Mefenitoina

Tossica

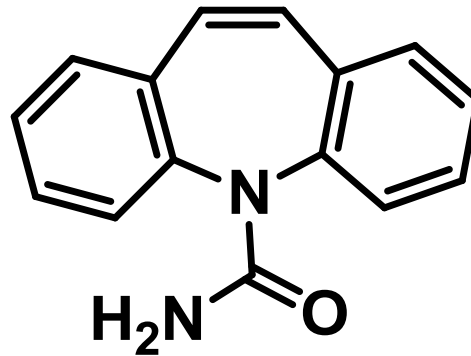
Minori effetti
collaterali ma minore
attività della PHT



Etotoina

Bloccanti dei canali del Na⁺

Imminostilbeni

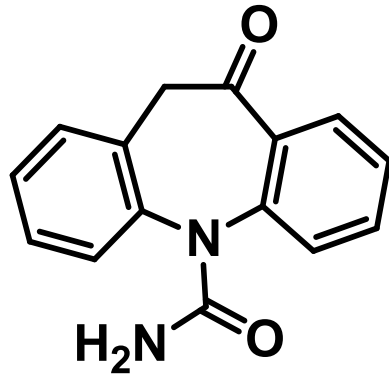


Carbamazepina (CBZ)
(Tegretol®)

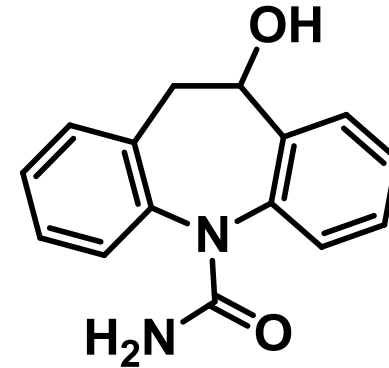
- **Uso:** Crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche (ampiamente utilizzata)
- **Effetti collaterali (rari):** emicranie, problemi di coordinazione motoria, stanchezza, disturbi gastro-intestinali, reazioni idiosincratice, anemia
- **Interazioni farmacocinetiche:** potente induttore e substrato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

Bloccanti dei canali del Na⁺

Imminostilbeni



Oxcarbazepina
(Tolep[®])

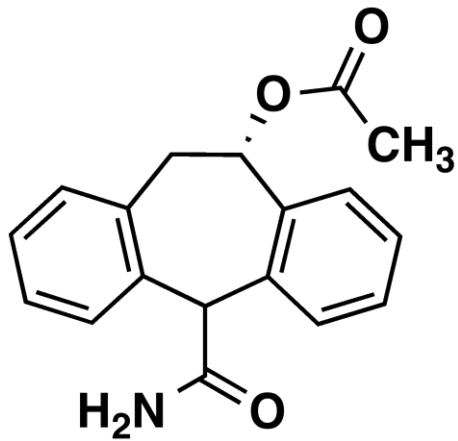


Licarbazepina
Metabolita attivo

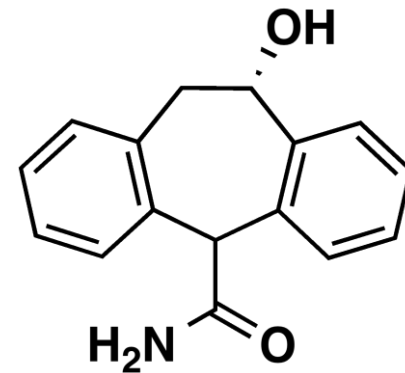
- **Profarmaco:** metabolizzata a (*R*)-(-)-licarbazepina (20%) e (*S*)-(+)-licarbazepina o eslicarbazepina (80%), che ne costituisce il derivato attivo
- **Usi:** crisi tonico-cloniche; ansia, disturbo bipolare
- **Effetti collaterali (rari):** simili alla carbamazepina, ma significativamente ridotti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

Bloccanti dei canali del Na⁺

Imminostilbeni



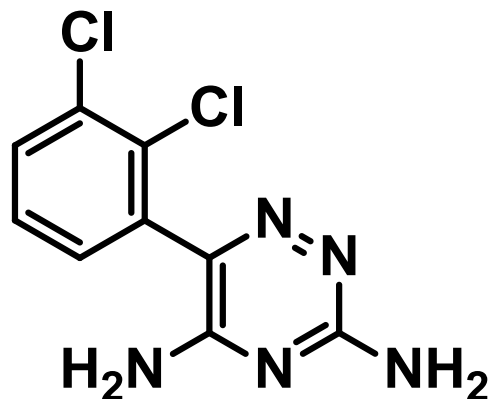
Eslicarbazepina acetato
(Zebinix®)



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⁺



Lamotrigina (Lamictal®)

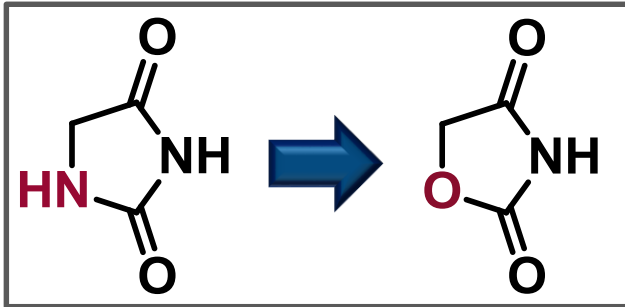
- **Uso:** crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche, assenze, epilessia associate alla sindrome di Lennox-Gastaut
- **Effetti collaterali:** necrosi tossica epidermica (grave), vertigini, mal di testa, atassia, sonnolenza
- **Farmacocinetica:**
 - emivita e concentrazione plasmatica variabili
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

Canali del Ca^{2+} Voltaggio-Dipendenti

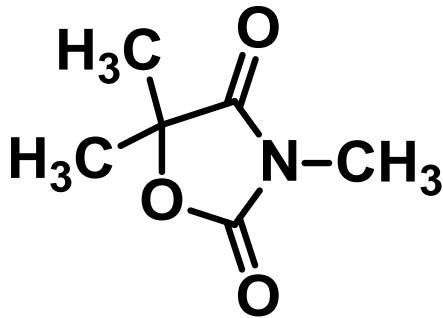
TIPO DI CANALE		LOCALIZZAZIONE	FUNZIONE
Tipo L	-10mV	Muscolo scheletrico, cardiaco e vascolare	Contrazione
Tipo T	-70mV	Tessuto pace maker	Ingresso di Ca^{2+} con potenziali di membrana negativi
Tipo N	-10mV	Neuroni	Rilascio di trasmettitori in sinaptosomi cerebrali
Tipo P	-50mV	Cellule del Purkinje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

Bloccanti dei canali del Ca^{2+}

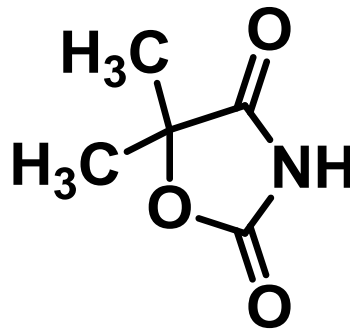
Ossazolidindioni



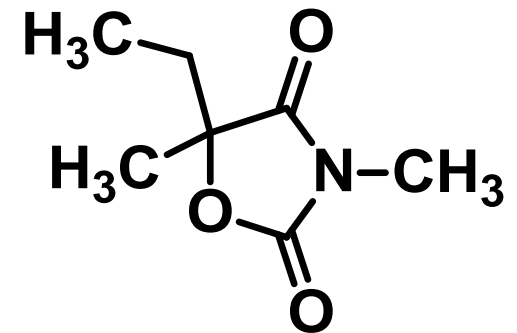
Ottenuti per sostituzione isosterica del gruppo NH delle idantoine con un O



Trimetadione



Dimetadione

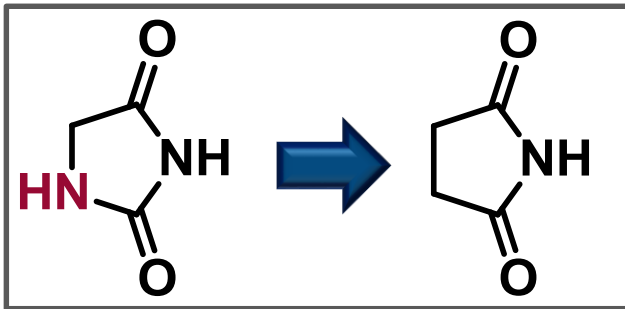


Parametadione

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

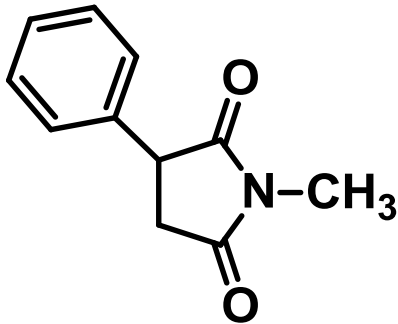
Bloccanti dei canali del Ca^{2+}

Succinimmidi

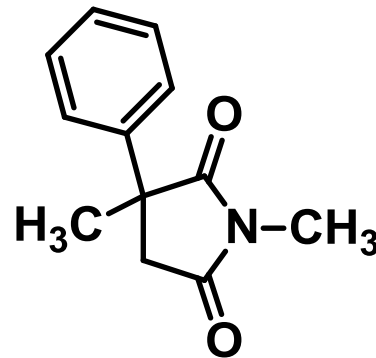


Ottenute per sostituzione isosterica del gruppo NH delle idantoine con un CH_2

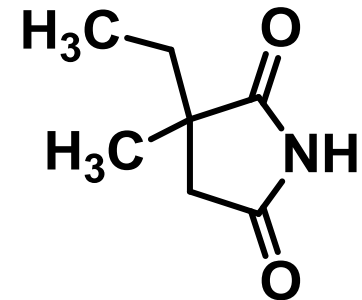
Obiettivo: ridurre effetti tossici ossazolidindioni



Fensuccimide
(Tridione®)



Metsuccimide



Etosuccimide

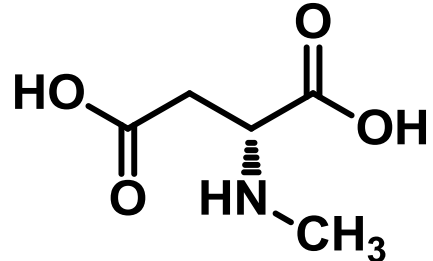
Uso: Farmaci di prima scelta nel trattamento delle assenze (non sono però efficaci nelle crisi tonico cloniche e nelle crisi parziali complesse)

Recettori ionotropici del glutammato (iGluR)

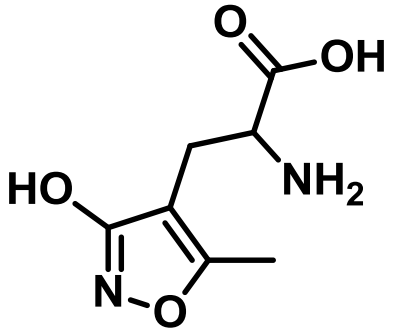
- Strutture multimeriche costituite da 4 o 5 subunità
- Suddivisi in tre classi principali: **NMDA, AMPA, Kainato**
- Per ogni classe esistono varie isoforme dovute a *splicing alternativo* o processi di *editing dell'RNA*

Ionotropic glutamate receptors (iGluRs)

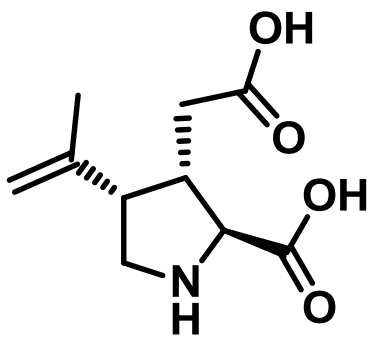
NMDA receptor	AMPA Receptor	Kainate Receptor
<i>NR1</i>	<i>GluR1</i>	<i>GluR5</i>
<i>NR2A</i>	<i>GluR2</i>	<i>GluR6</i>
<i>NR2B</i>	<i>GluR3</i>	<i>GluR7</i>
<i>NR2C</i>	<i>GluR4</i>	<i>KA-1</i>
<i>NR2D</i>		<i>KA-2</i>
<i>NR3A</i>		
<i>NR3B</i>		
↓	↓	↓
Ca ²⁺ Na ⁺	Na ⁺ (Ca ²⁺)	Na ⁺ (Ca ²⁺)



N-Metil-D-Aspartato (NMDA)



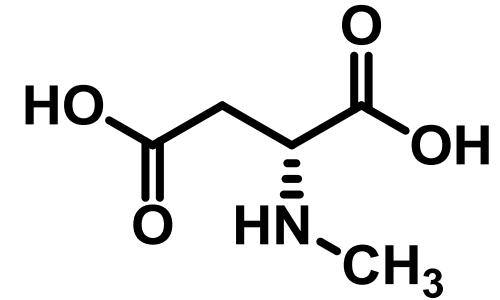
acido 2-ammino-3-(3-idrossi-5-metil-isossazol-4-il)propanoico (AMPA)



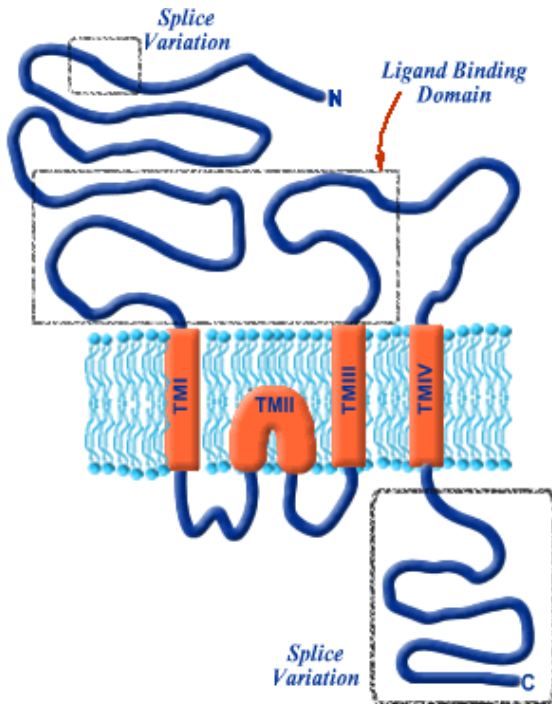
Acido Kainico

Recettori NMDA (N-Metil-D-Aspartato)

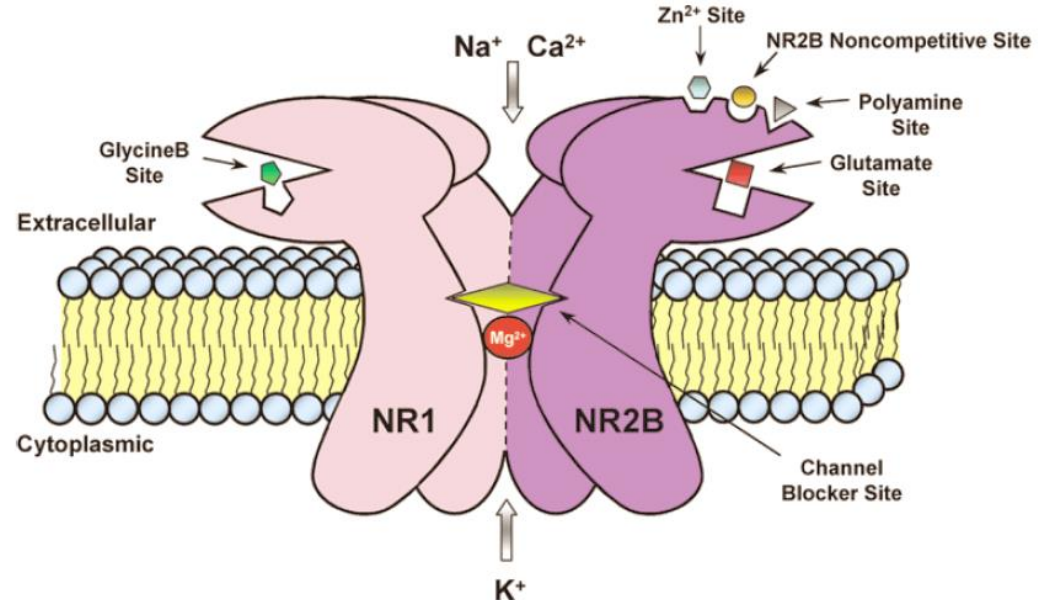
Direttamente coinvolti nella plasticità sinaptica
e nella eccitotossicità mediata dal Glu



Struttura



Siti di legame



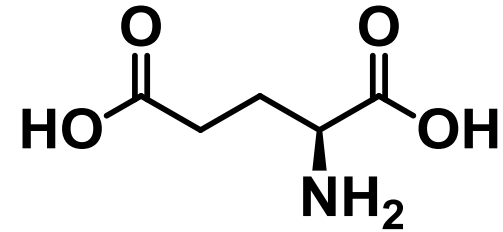
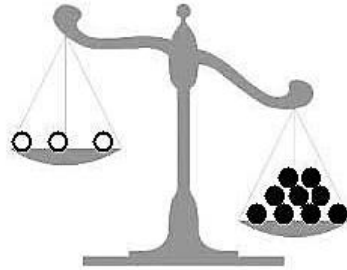
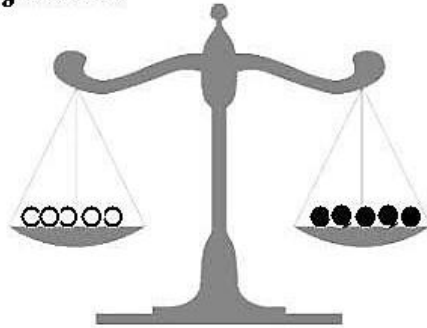
Subunità NR1 (note 8 varianti di splicing)

Subunità NR2A-D

Subunità NR3

Farmaci attivi sul sistema glutammatergico

physiological state



Acido L-glutammico

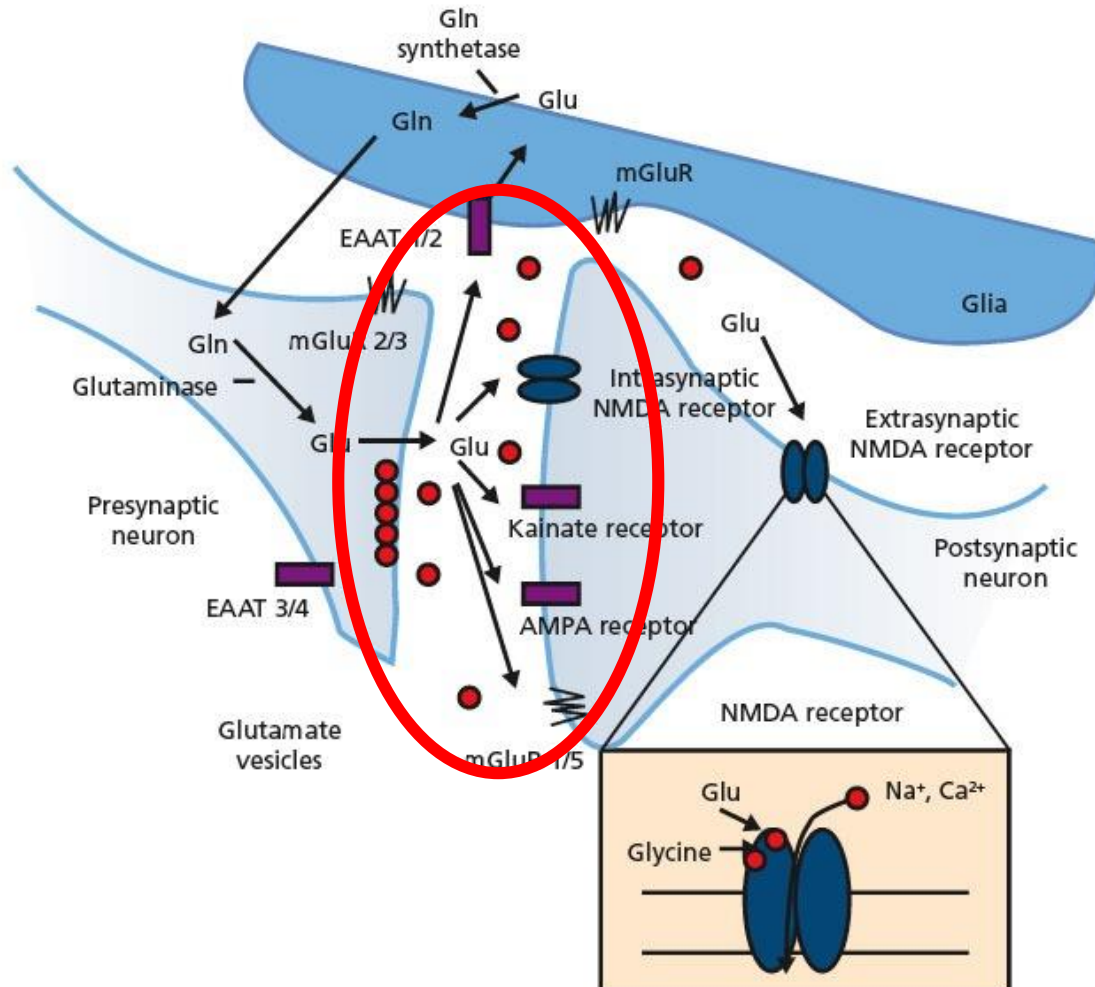
Ruolo fisiologico:

- 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

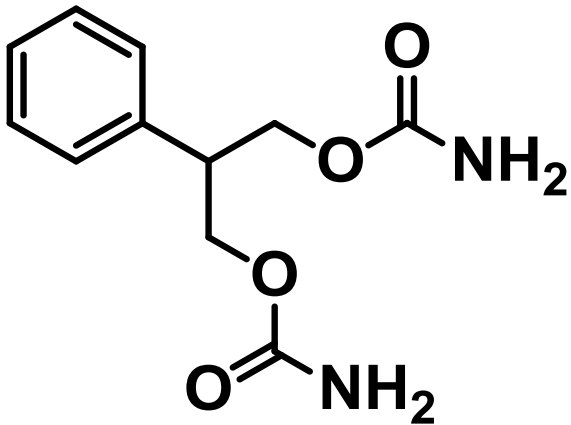


Inibizione trasmissione
Glutammatergica

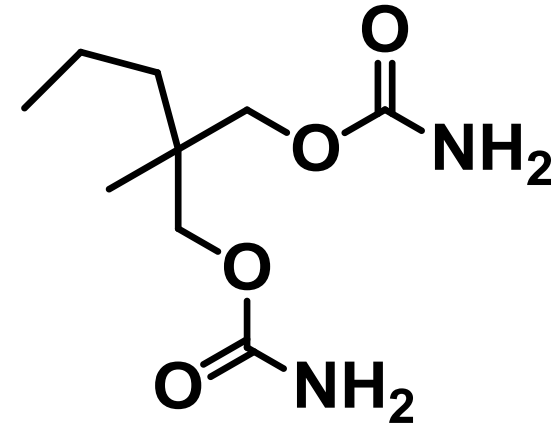
Glu=glutamate; Gln=glutamine; mGluR=metabotropic glutamate receptor; EAAT=excitatory amino acid transporter; NMDA=N-methyl-D-aspartate; Na⁺=sodium; Ca²⁺=calcium ion.

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

Antagonisti Recettori NMDA



Felbamato (FBM)



Meprobamato

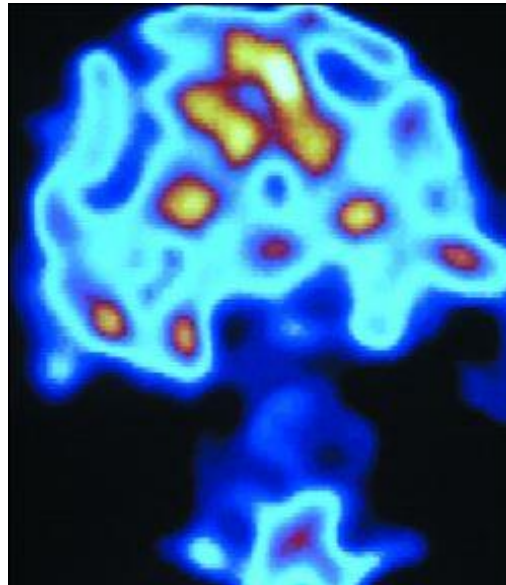
FELBAMATO

- 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

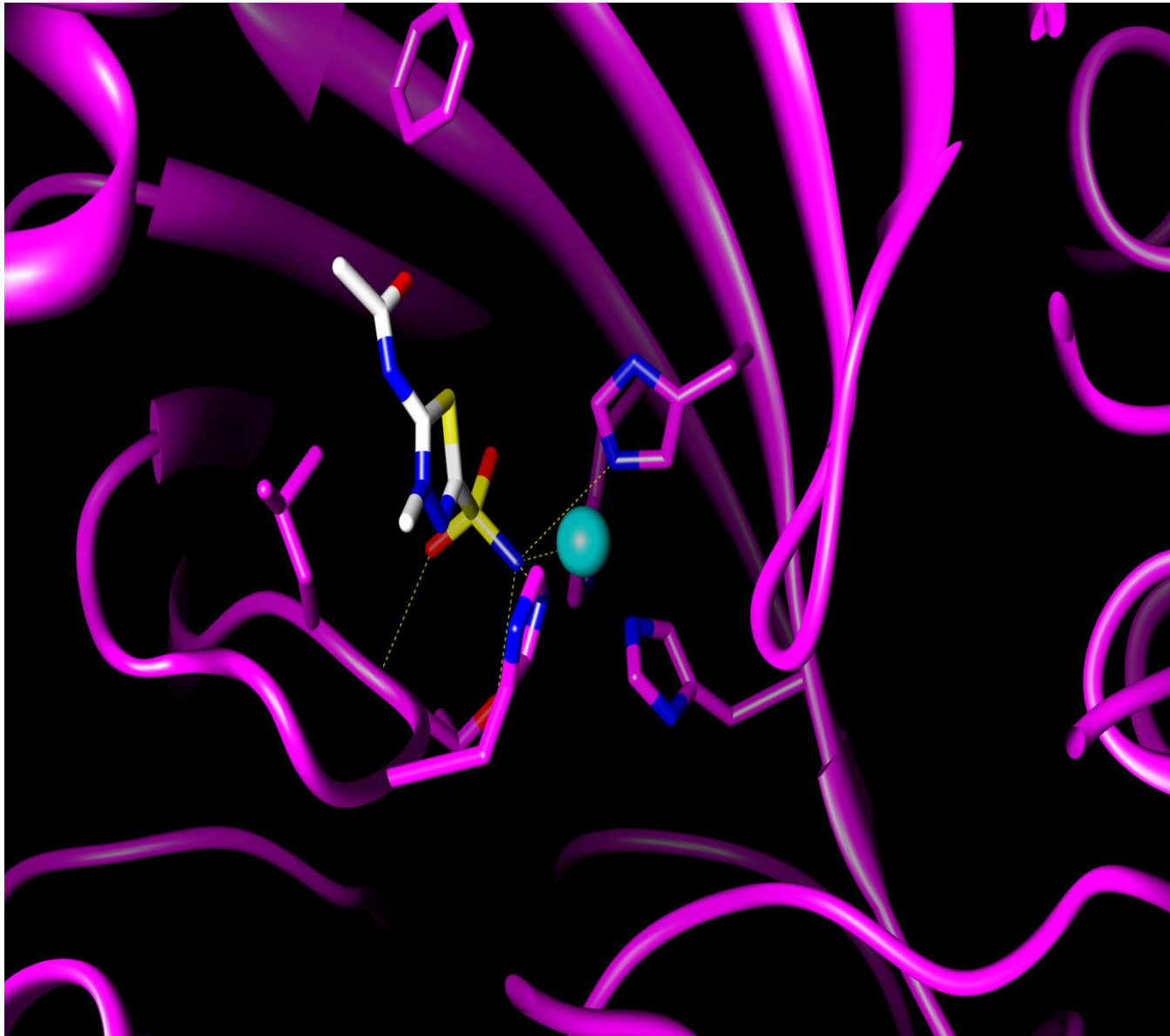
Nuovi antiepilettici

INIBITORI DELLA ANIDRASI CARBONICA (AC)

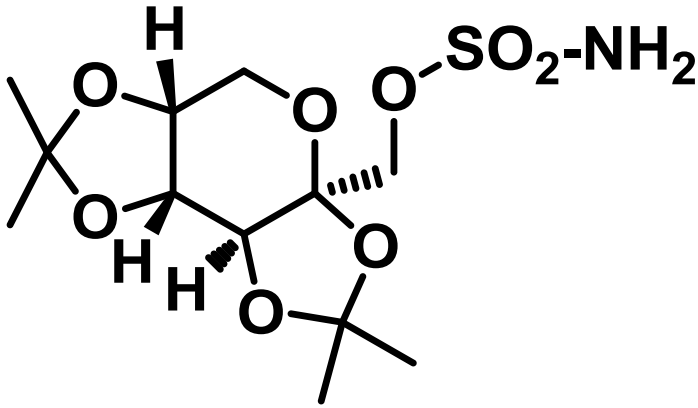
- Rapidi cambiamenti della composizione ionica nel sistema nervoso (SN), tra cui variazioni del pH, possono innescare *foci epilettici*
- La regolazione del pH nel SN dipende principalmente dal tampone $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$, il cui equilibrio è assicurato dall'enzima AC
- Alcuni inibitori della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



Anidrasi Carbonica in complesso con un Inibitore Competitivo Sulfonammidico



Nuovi antiepilettici



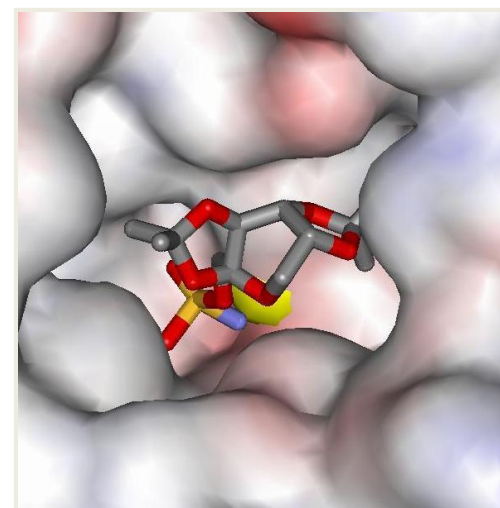
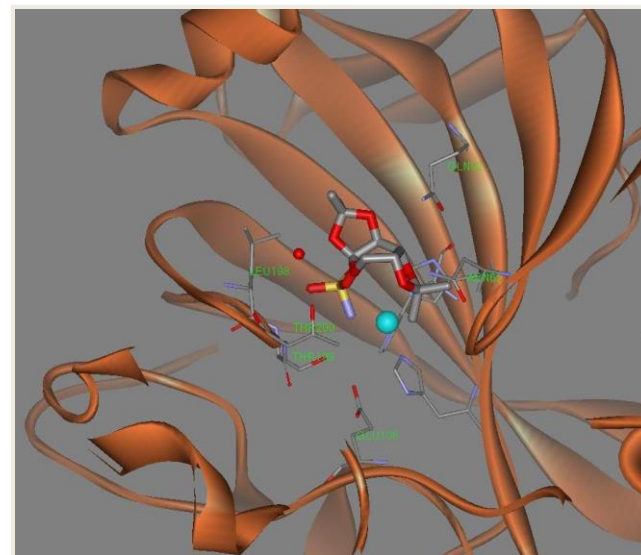
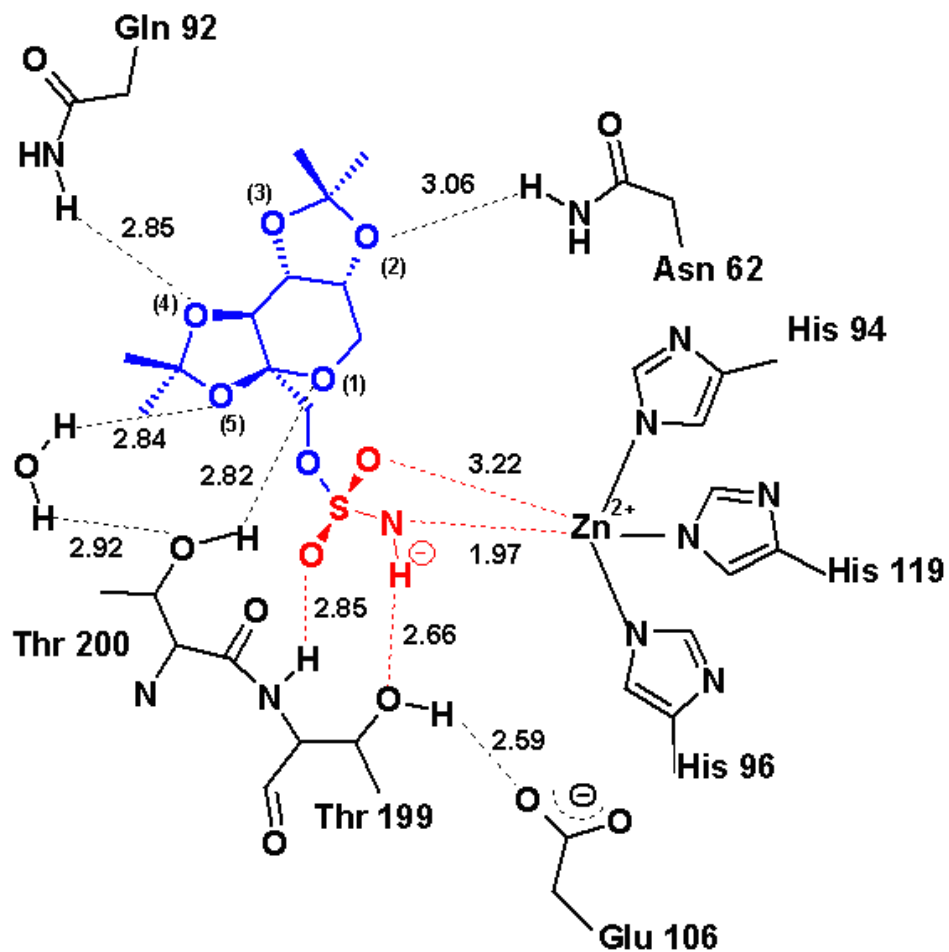
Topiramato (TPM) Topamax®
1980 (*Johnson Pharmaceutical*)

Meccanismo:

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

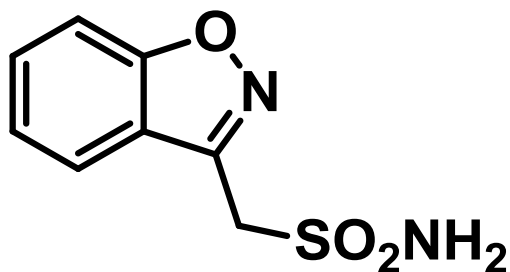
Uso: Eemicranie; disordini bipolari

Addotto del topiramato con CA II umana(*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* 841-845)



K_i (CA II) = 10 nM

Nuovi antiepilettici



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

Commercializzata negli USA nel **2000**

Zonisamide (Zonegran®)

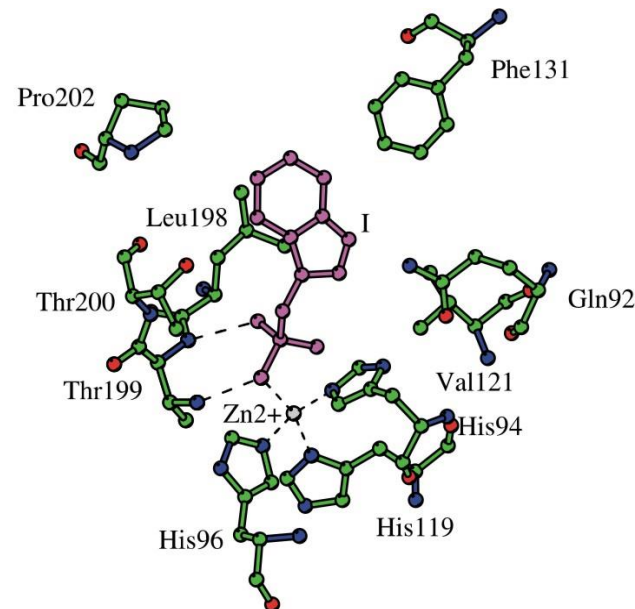
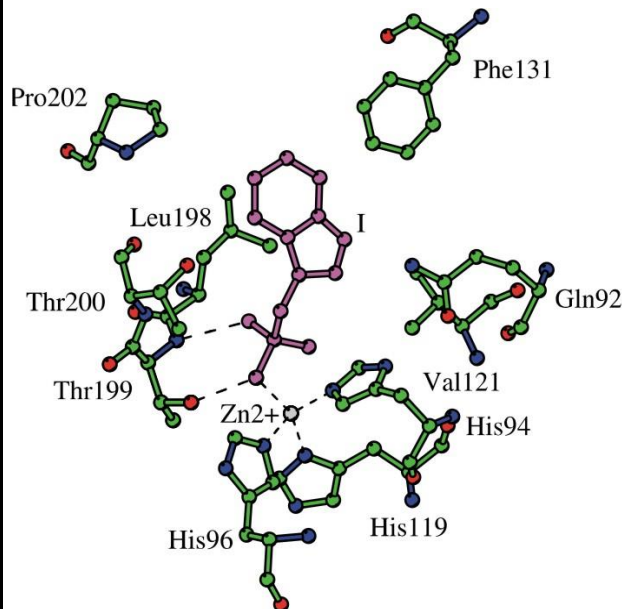
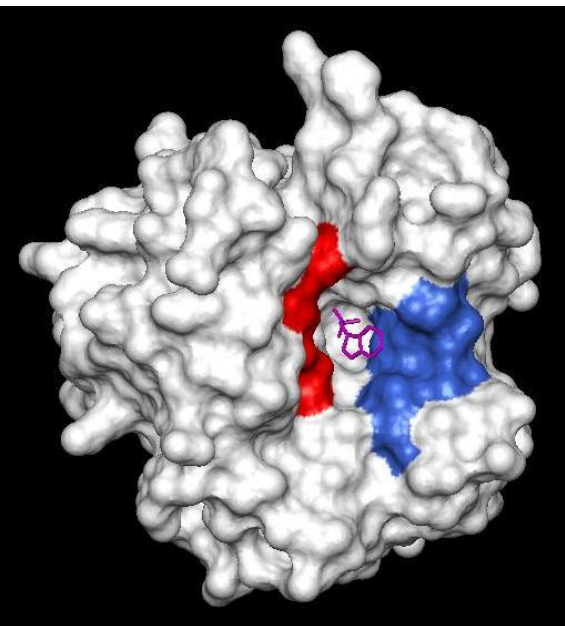
Meccanismo:

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

Uso:

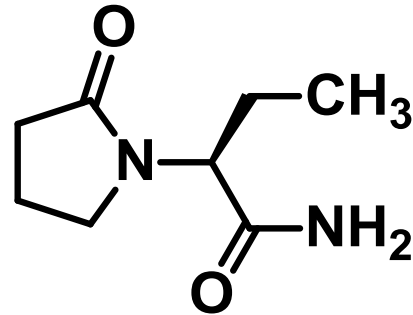
- Anticonvulsivante di seconda scelta nei pazienti adulti
- Terapia aggiuntiva nelle crisi parziali refrattarie con o senza generalizzazione secondaria

Adotto della CA II con zonisamide (ZNS)



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

Nuovi antiepilettici



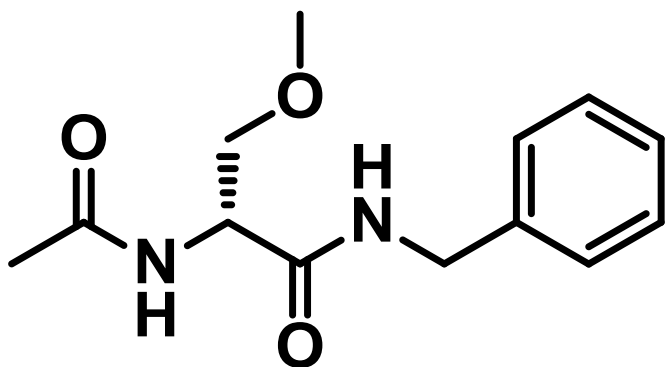
Levetiracetam
(Keppra®)

- **Meccanismo:**

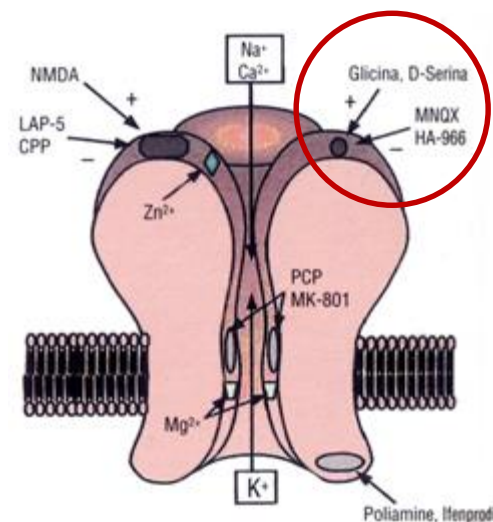
- si lega a SV2A, proteina che regola la fusione delle vescicole pre-sinaptiche
- blocco dei canali del calcio voltaggio-dipendenti
- aumento del tono GABAergico antagonizzando gli effetti di modulatori allosterici negativi, quali le β -carboline

- **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®)



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

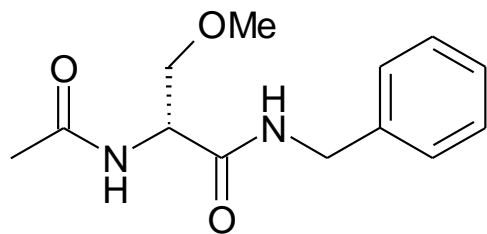
- Può interagire col sito di legame della glicina sul recettore ionotropico NMDA del glutammato (subunità NR2B)

Inibisce l'anidasi carbonica

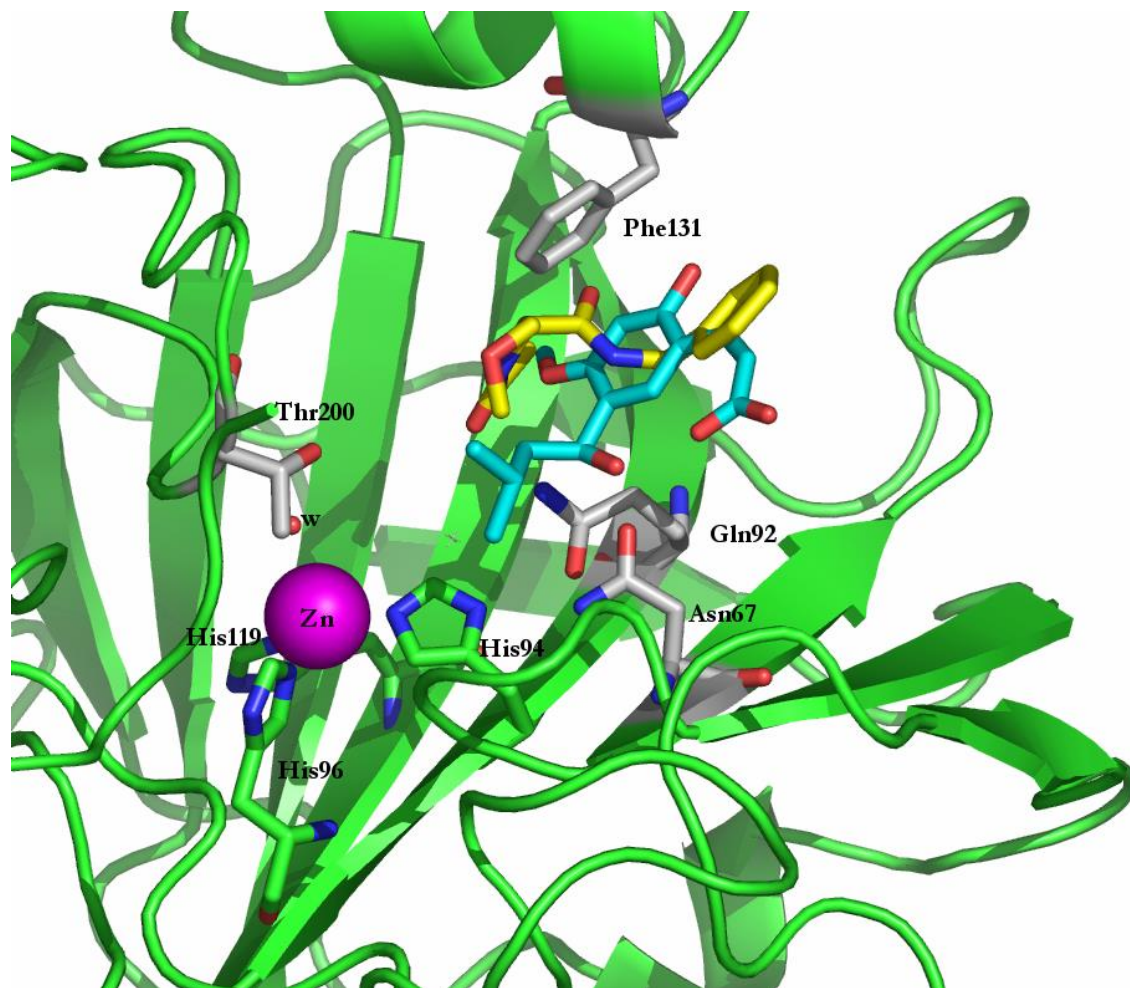
Uso:

- 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

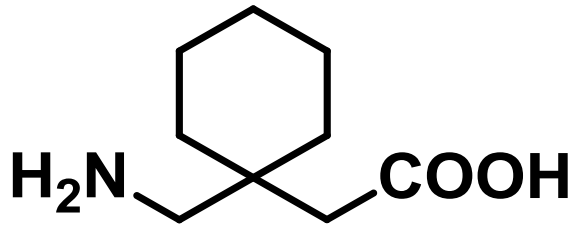
Ki(CA VA) = 4560 nM

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 Ca^{2+} VOC con conseguente riduzione dell'influsso di calcio
- Alto indice terapeutico
- Scarsi effetti collaterali
- Non è un induttore enzimatico