

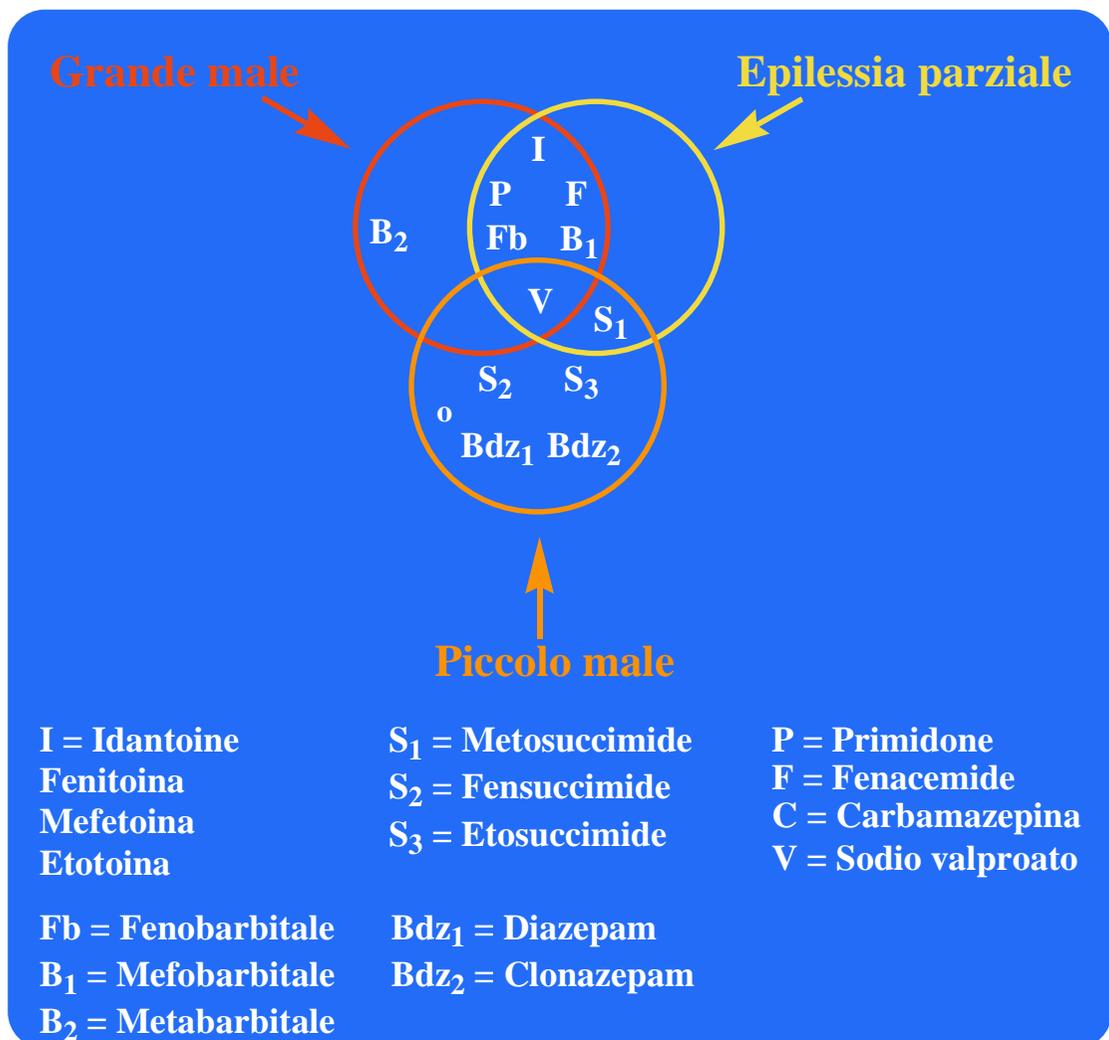
FARMACI ANTICONVULSIVANTI

ANTICONVULSIVANTI (antiepilettici)

L'impiego principale di questi farmaci riguarda la prevenzione e il controllo degli attacchi epilettici.

Dal punto di vista clinico si possono distinguere tre tipi di epilessia:

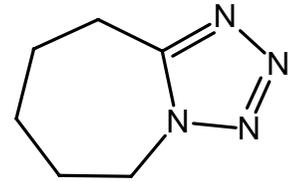
- 1- **GRANDE MALE** (epilessia generalizzata che si manifesta con perdita temporanea (1-2 min) della coscienza e convulsioni tonico-cloniche)
- 2- **PICCOLO MALE** (assenze)
- 3- **EPILEPSIA PSICOMOTORIA** (epilessia parziale)



**CORTECCIA
CEREBRALE**

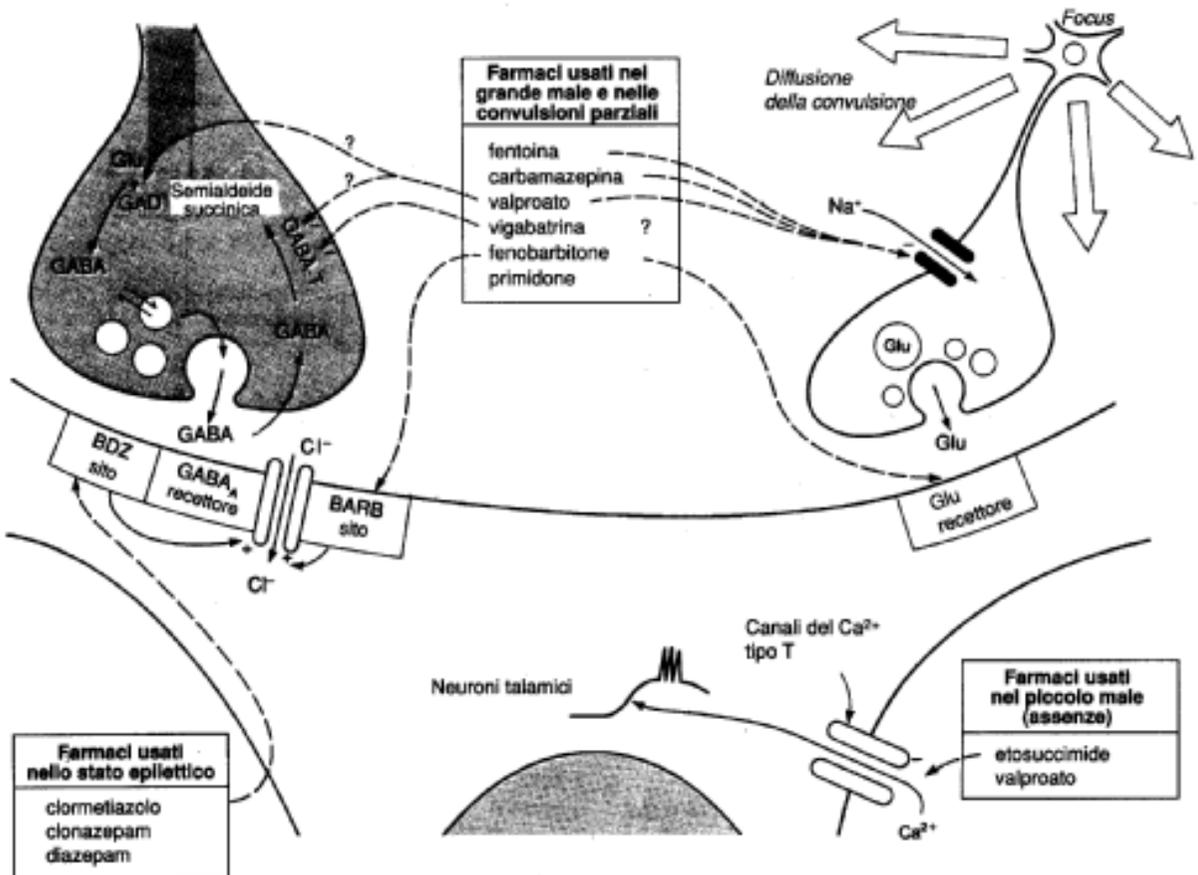
Metodi fisici: elettroshock

Metodi chimici:

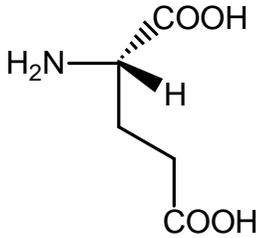


Pentilentetrazolo

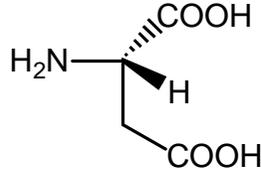
ANTIPILETTICI



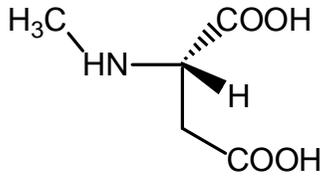
AMMINOACIDI ECCITATORI



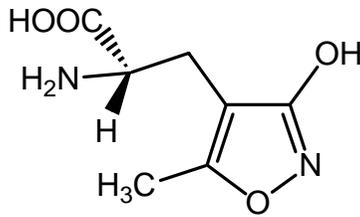
Acido glutammico



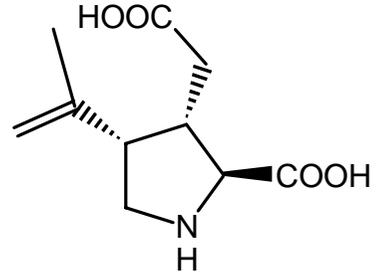
Acido aspartico



NMDA
(N-Metil-D-aspartato)



AMPA

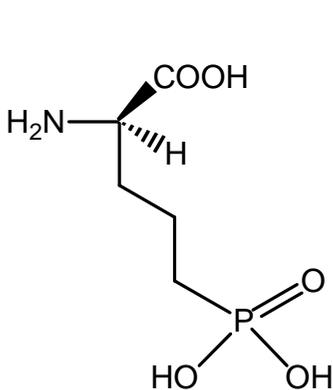


Acido Kainico

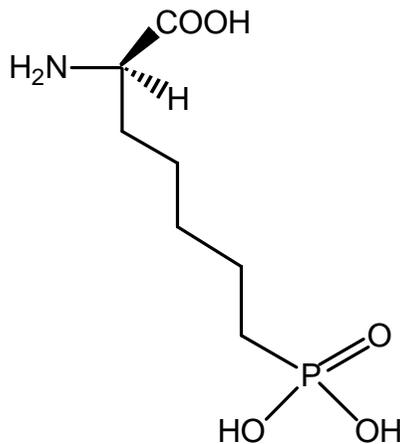
RECETTORI CANALE

RECETTORI ACCOPPIATI ALLE PROTEINE G (Metabotropici)

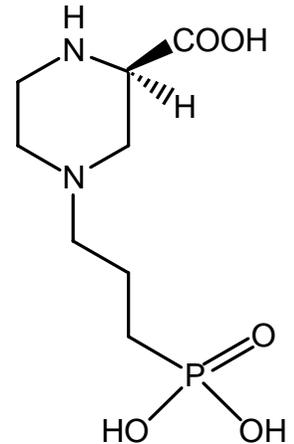
ANTAGONISTI DEL RECETTORE NMDA



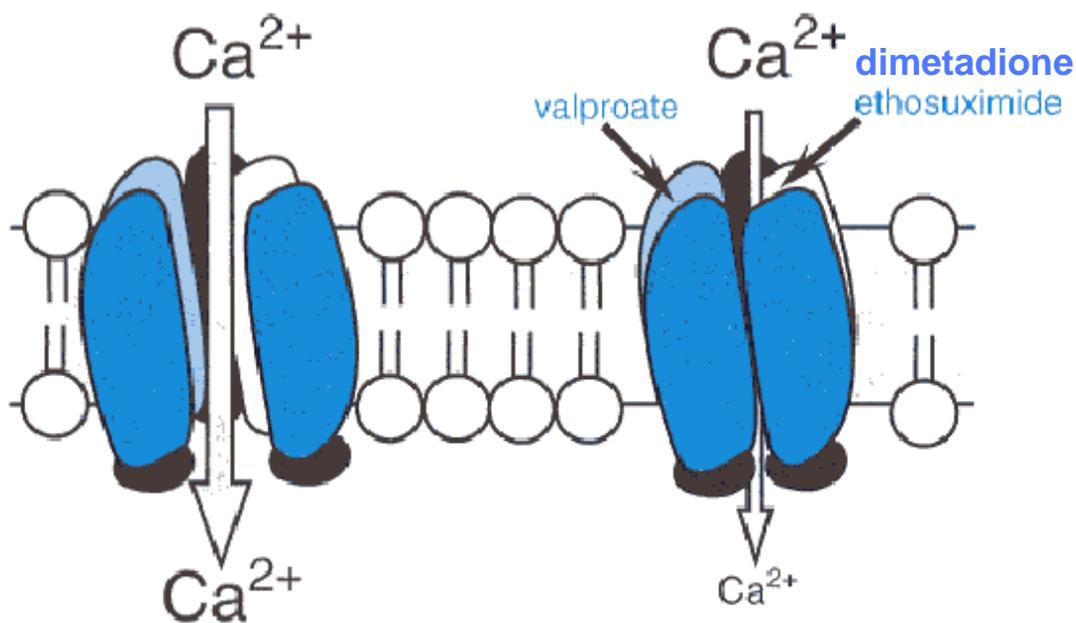
AP-5



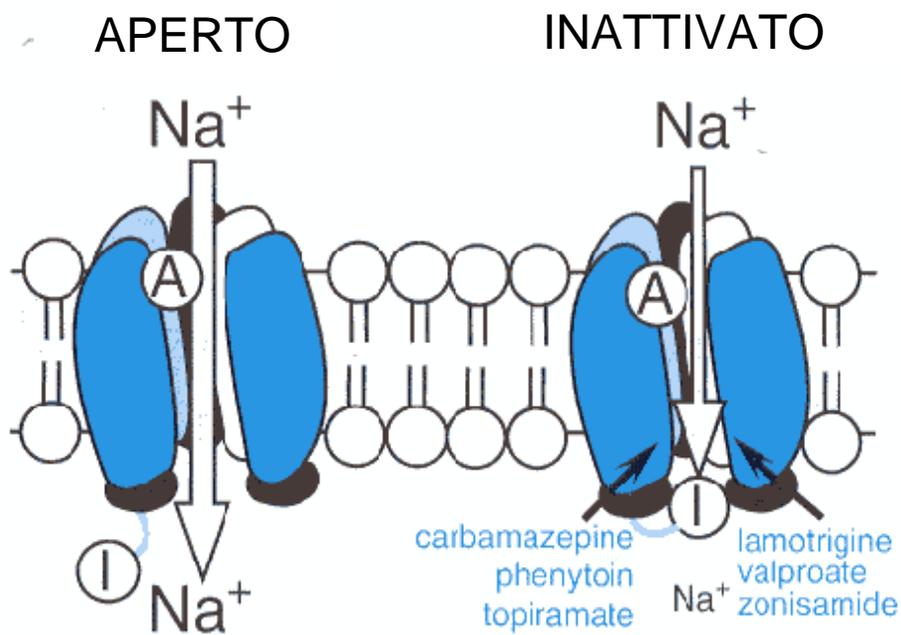
AP-7



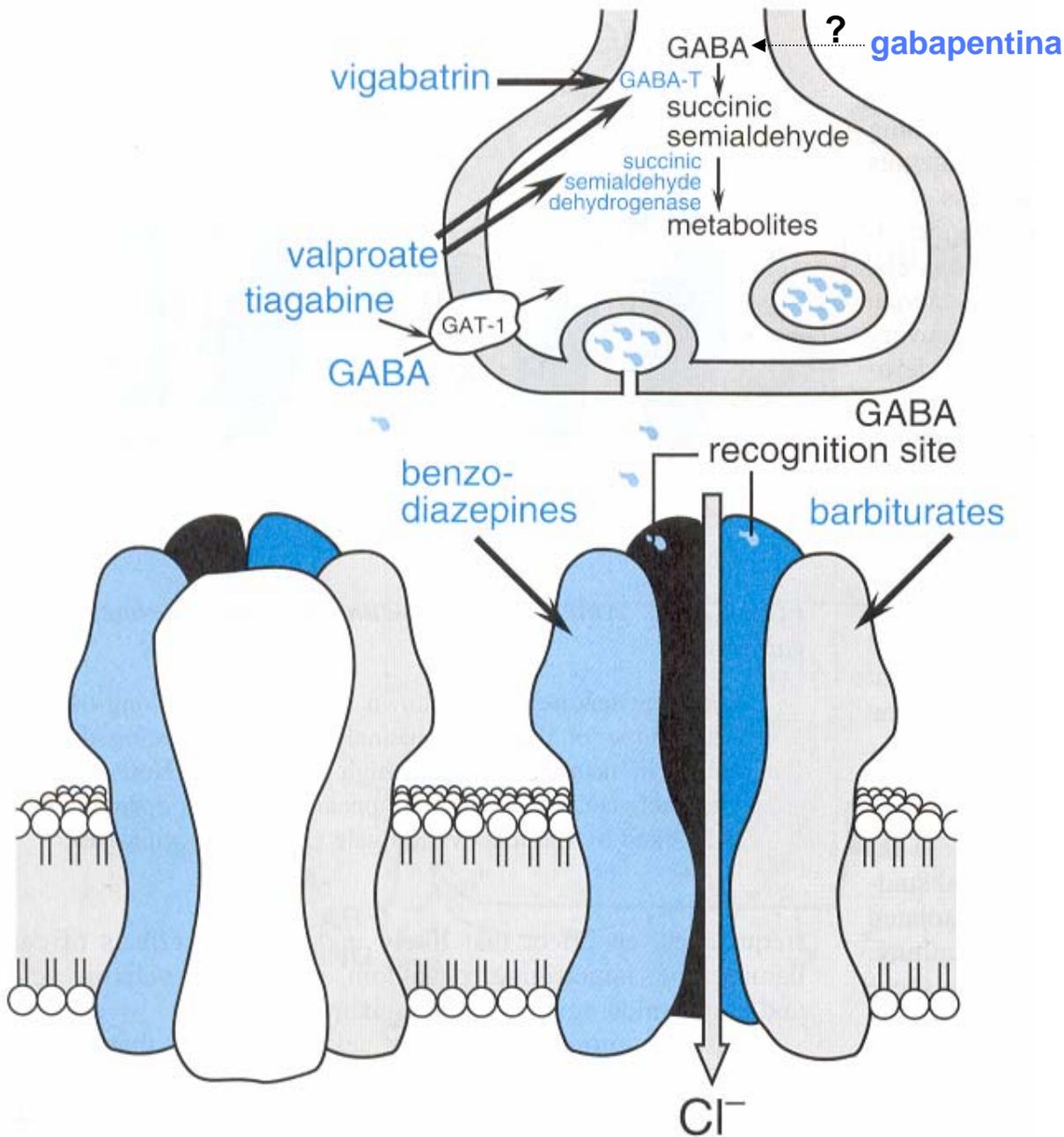
CPP



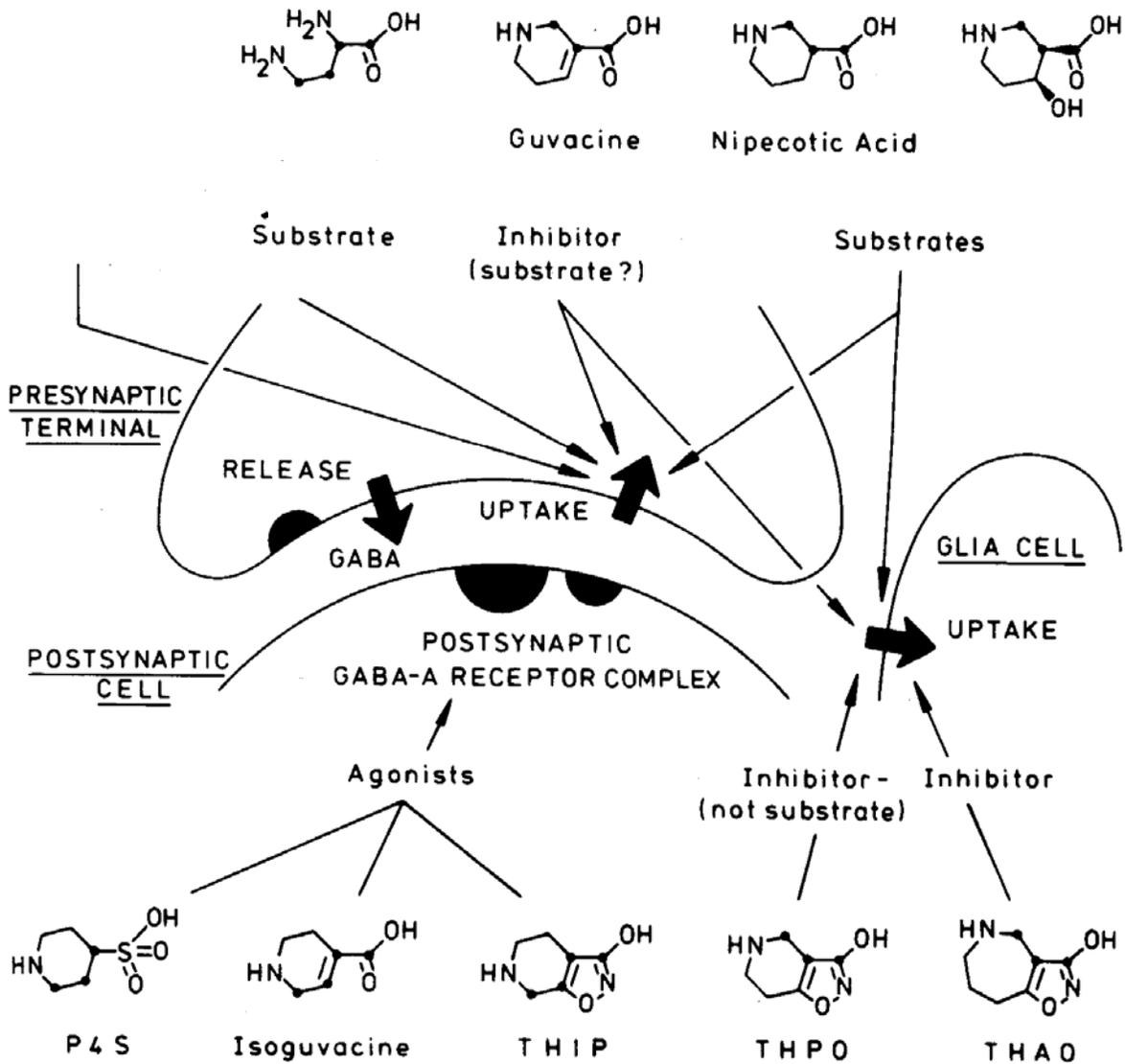
Riduzione indotta da farmaci della corrente di Ca^{++} attraverso i canali di tipo T.



Inattivazione dei canali del Na^{+} indotta da farmaci.



Strutture e siti d'azione ad una sinapsi asso-somatica gabaergica di alcuni importanti analoghi del GABA

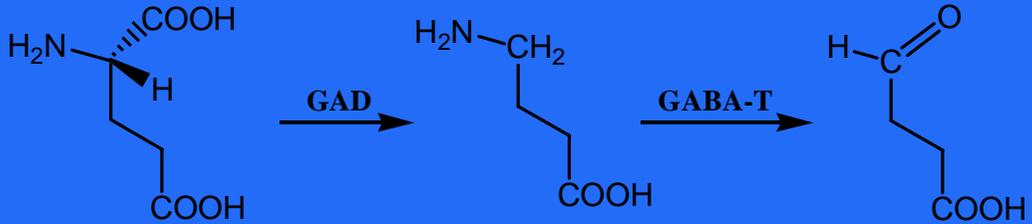


P4S, Isoguvacina, e THIP sono specifici GABA-A agonisti. Invece THPO (4,5,6,7-tetraidroisossazolo[4,5-c]piridin-3-ol) e THAO (5,6,7,8-tetraidro-4H-isossazolo[4,5-c]azepin-3-ol) inibiscono selettivamente la ricaptazione gliale del GABA, e l'Acido 2,4-diaminobutirrico interagisce selettivamente con la ricaptazione neuronale. Guvacina, Acido nipecotico e Acido *cis*-4-OH nipecotico sono potenti, ma non selettivi inibitori della ricaptazione gliale e neuronale del GABA.

RECETTORI DEL GABA

Nomenclatura	GABA _A		GABA _B
	Sito del GABA	Sito delle BZ	
Agonisti selettivi	Isoguvacina Muscimolo THIP Piperidina-4-acido solfonico	Flunitrazepam Zolpidem Abecarnil ZK93423	L-baclofen CGP27492 CGP35024
Agonisti inversi	-	DMCM Ro194603	-
Antagonisti selettivi	Bicucullina SR95531	Flumazenil ZK93426	2-idrossi-S(-)-saclofen CGP35348 CGP55845 CGP64213 SCH50911
Radioligandi	[³ H]Muscimolo [³ H]SR95531	[³ H]Flunitrazepam (2nM) [³ H]Zolpidem (17nM) [³ H]Flumazenil (1nM) [³ H]CGS8216	[³ H]L-baclofen [³ H]CGP35348 [³ H]CGP54626 [³ H]CGP64213
Effettore	Int. Cl ⁻	Modulatori canali GABA Canali Cl ⁻	G _{i/o}
Informazioni strutturali	multisubunità		7TM multisubunità GABA _B R1 h961 AJ012185 ^{AS} r960 Y10369 ^{AS} GABA _B R2 h941 AJ012188 r941 AJ011318

BIOTRASFORMAZIONI DELL'ACIDO GLUTAMMICO



Acido glutammico

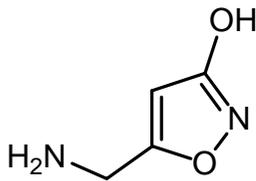
GABA

GAD = Decarbossilasi dell'acido glutammico

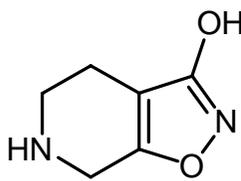
GABA-T = GABA-transaminasi

L'effetto inibitorio del GABA può essere potenziato mediante l'utilizzo di:

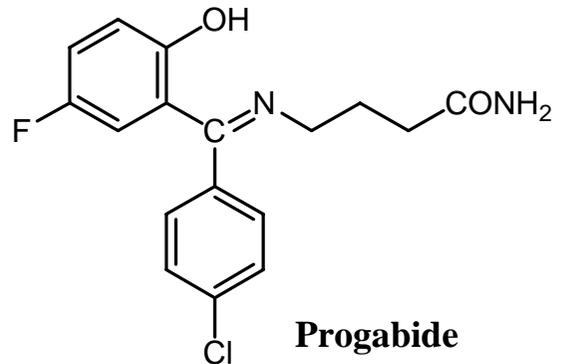
- 1- Agonisti del GABA (Muscimolo, THIP, Progabide)
- 2- Inibitori della ricaptazione del GABA (Ac.Nipecotico, Isoguvacina)
- 3- Inibitori dell'enzima GABA-transaminasi (Taurina, Gabacullina, Vigabatrina)
- 4- Potenziatori allosterici



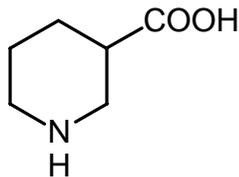
Muscimolo



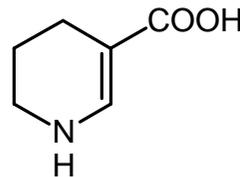
THIP



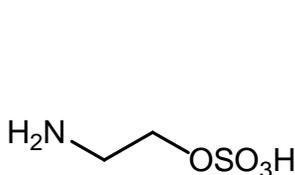
Progabide
(profarmaco)



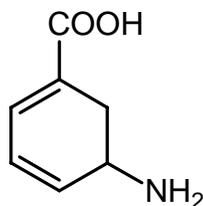
Ac. Nipecotico



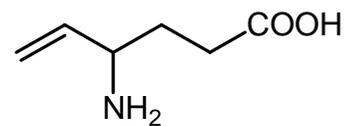
Isoguvacina



Taurina



Gabacullina



Vigabatrina
Eutomero: (S)-(+)

Complesso recettoriale GABA-A

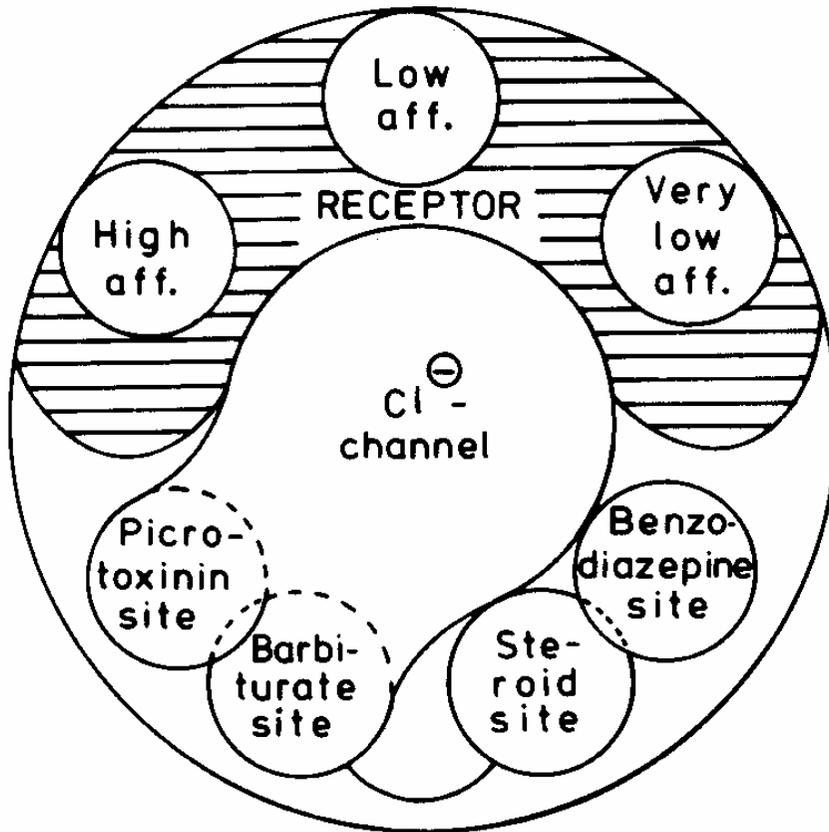
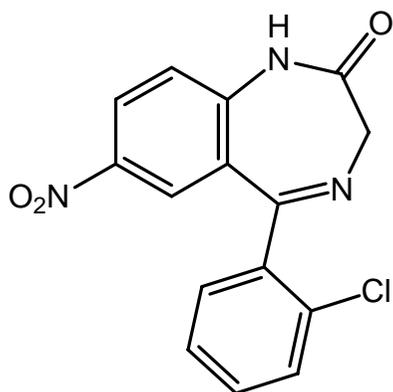


Illustrazione schematica del complesso recettoriale GABA-A che indica la molteplicità dei siti di legame del GABA, il canale ionico del cloro, e gli addizionali siti di legame che possono avere funzioni fisiologiche modulatorie. Questa rappresentazione farmacologica del complesso recettoriale GABA-A non indica la composizione in subunità di questo complesso.

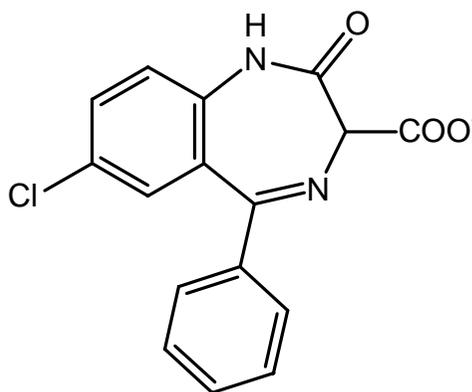
POTENZIATORI ALLOSTERICI

Il complesso recettoriale del GABA contiene siti modulatori inibitori per benzodiazepine, barbiturici e composti correlati ed eccitatori per la picrotossina e altri convulsivanti.

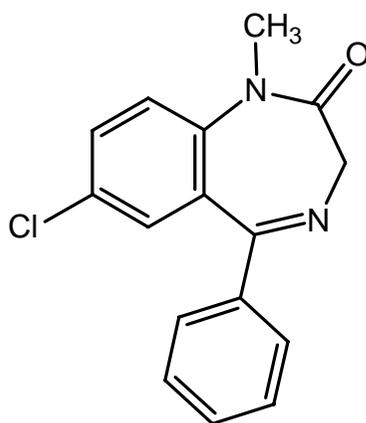
L'attivazione del sito allosterico delle benzodiazepine ha come effetto un aumento del numero dei canali Cl^- aperti per una determinata concentrazione del GABA.



Clonazepam (1975)
(*Rivotril*)



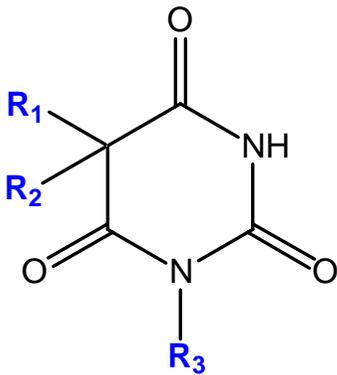
Clorazepato
(*Transene*)



Diazepam
(*Valium*)

Clonazepam e Clorazepato sono stati approvati per il trattamento a lungo termine di alcuni stati convulsivi. Il Diazepam è invece il farmaco di scelta per il controllo dello "status epilepticus".

Il primo antiepilettico organico introdotto in terapia è stato il Fenobarbitale (Luminal 1912).



$R_1 = C_2H_5; R_2 = C_6H_5; R_3 = H$

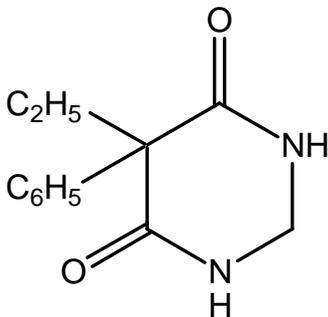
Fenobarbitale

$R_1 = C_2H_5; R_2 = C_6H_5; R_3 = CH_3$

Mefobarbitale

$R_1 = R_2 = C_2H_5; R_3 = CH_3$

Metabarbitale



Primidone

metabolizzazione
ossidativa

Fenobarbitale

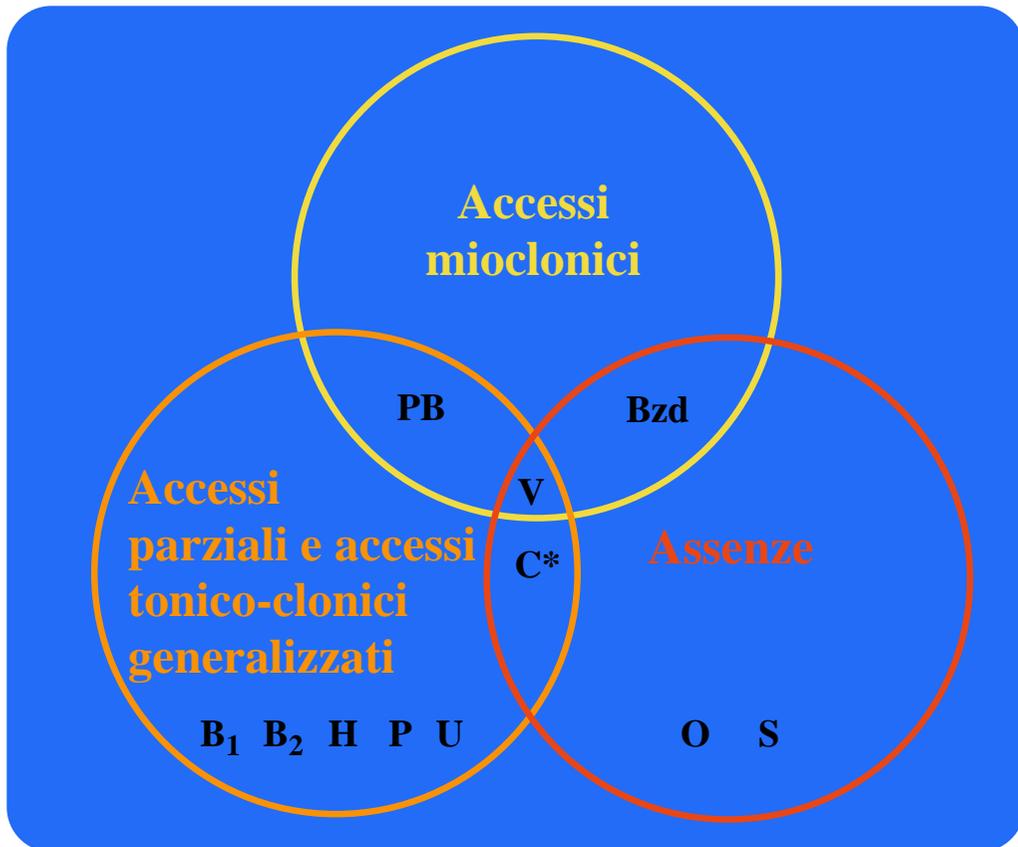
Questi composti agiscono sui recettori GABA-A.

- Il **Fenobarbitale** rimane uno dei farmaci più efficaci e più utilizzabili nel caso di attacchi epilettici. Ha anche effetto ipnotico sedativo (non-selettivo).

- **Mefobarbitale** e **Metabarbitale** sono usati nel trattamento degli accessi generalizzati. Probabilmente sono profarmaci in quanto vengono metabolizzati a Fenobarbitale e Barbitale.

- Il **Primidone** ha un profilo farmacologico simile a quello del Fenobarbitale.

FARMACI USATI NEI VARI TIPI DI EPILESSIA

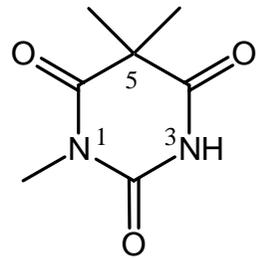


- IDANTOINE (H)
- BARBITURICI (B)
- SODIO VALPROATO (V)
- CARBAMAZEPINA (C)
- PRIMIDONE (P)
- OSSAZOLIDINDIONI (O)
- SUCCINIMMIDI (S)

* Per il trattamento delle assenze la Carbamazepina è usata solo in associazione con l'etosussimide

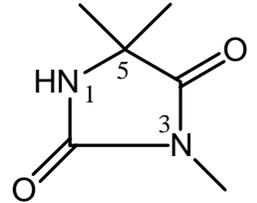
BARBITURICI (B)

- B₂= Metabarbitale (ac. 1-metil-5,5-dietilbarbiturico)
- B₁= Mefobarbitale (ac. 1-metil-5-etil-5-fenilbarbiturico)
- PB= Fenobarbitale (ac. 5-etil-5-fenilbarbiturico)



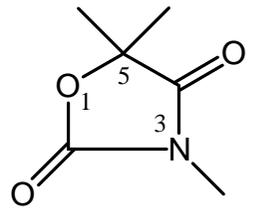
IDANTOINE (H)

- Fenitoina (5,5-difenilidantoina)
- Fosfenitoina (*Cerebyx*) (3-metilfosfato-5,5-difenilidantoina)
- Mefenitoina (3-metil-5-etil-5-fenilidantoina)
- Etotoina (3-etil-5-fenilidantoina)



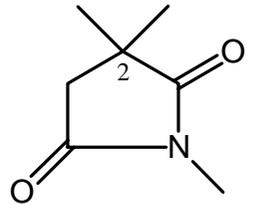
OSSAZOLIDINDIONI (O)

- O₁= Trimetadione (3,5,5-trimetilossazolidin-2,4-dione)
- O₂= Dimetadione (5,5-dimetilossazolidin-2,4-dione)
- O₃= Parametadione (3,5-dimetil-5-etilossazolidin-2,4-dione)

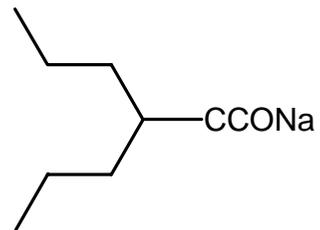


SUCCINIMMIDI (S)

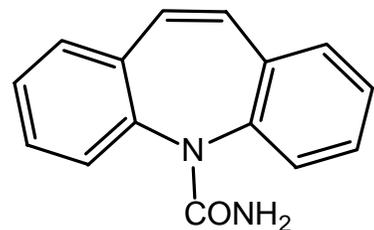
- S₁= Metsussimide (N,2-dimetil-2-fenilsuccinimide)
- S₂= Fensussimide (N-metil-2-fenilsuccinimide)
- S₃= Etosussimide (2-etil-2-metilsuccinimide)



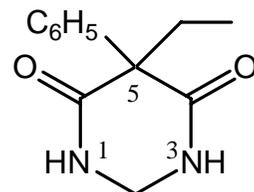
SODIO VALPROATO (V)



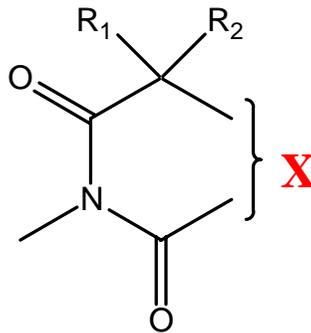
CARBAMAZEPINA (C)



PRIMIDONE (P)



Frammento ureidico nei farmaci anticonvulsivanti

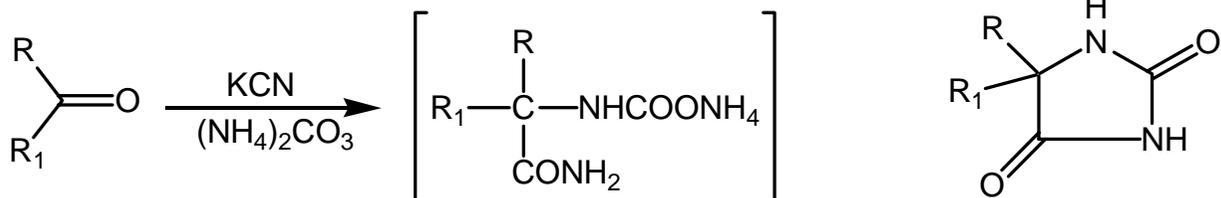


STRUTTURA UREIDICA

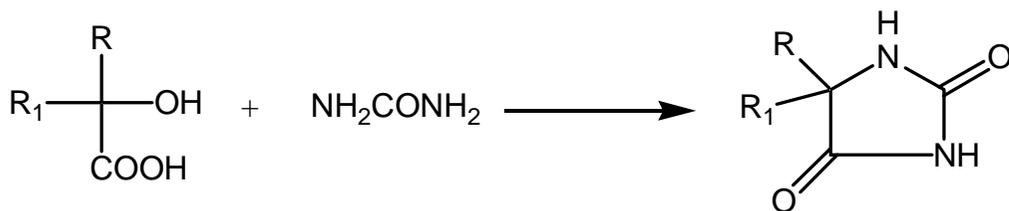
Classe	X
Barbiturici	
Idantoine	
Glutarimmidi	
Ossazolidindioni	
Succinimmidi	

SINTESI IDANTOINE

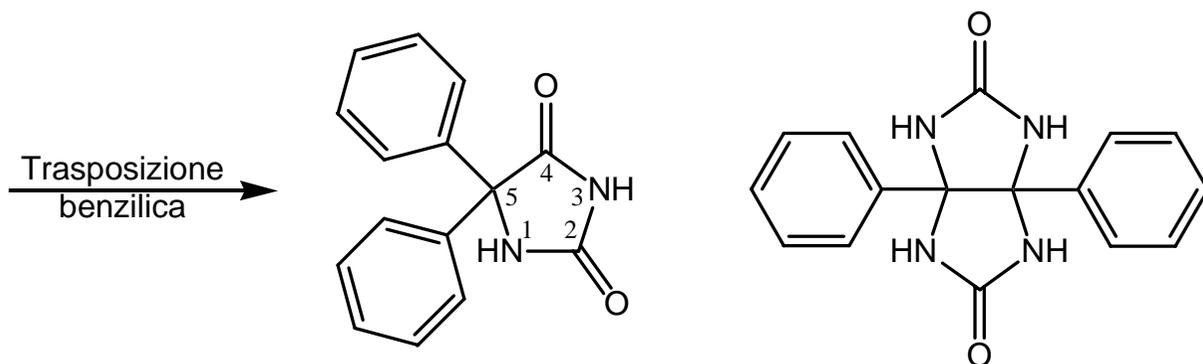
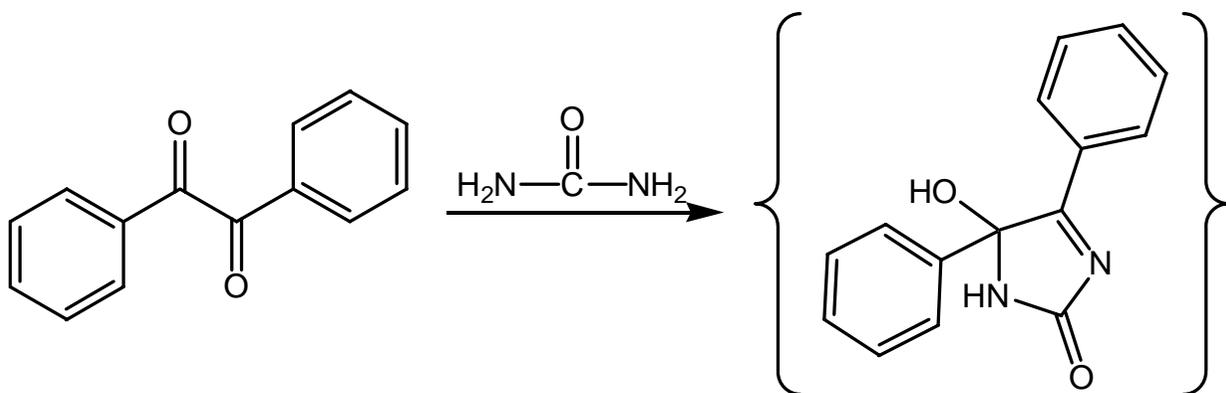
- Reazione di Bucherer



- Condensazione dell'urea con idrossiacidi

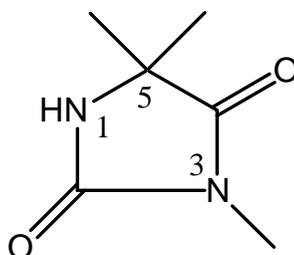


Sintesi Fenitoina



Con l'introduzione in terapia antiepilettica della Fenitoina nel 1938 ha inizio uno studio sistematico sulle relazioni struttura-attività degli antiepilettici.

RELAZIONI STRUTTURA-ATTIVITA' NELLE IDANTOINE



- Un gruppo aromatico in 5 è essenziale per l'attività anticonvulsivante
- Un gruppo alchilico in posizione 5 dà una componente sedativa assente nella fenitoina
- La formazione di legame ad idrogeno è essenziale ai fini dell'attività

**Fenitoina
(1938)**

E' efficace in tutti i tipi di convulsioni (parziali e tonico-cloniche) con eccezione delle assenze.

**Mefenitoina
(1945)**

A differenza della Fenitoina è rapidamente assorbita per os. Ha una componente sedativa. Viene N-demetilata. L'eutomero ha configurazione R. L'enantiomero S viene metabolizzato ed escreto molto più rapidamente.

**Etotoina
(1957)**

E' praticamente priva degli effetti collaterali della Fenitoina (aritmie, ipotensione, depressione CNS).

**Trimetadione
Dimetadione
Parametadione
(1946-48)**

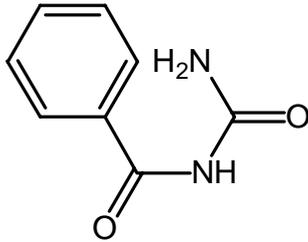
Analoghi isosterici delle idantoine. Particolarmente attivi nel trattamento del piccolo male. Non sono attivi nel grande male.

**Fensuccimide
Metosuccimide
Etosuccimide
(1951)**

Meno tossiche degli ossazolidindioni. L'etosuccimide è un farmaco importante nel trattamento del piccolo male. Agiscono sui canali T del Ca^{++} .

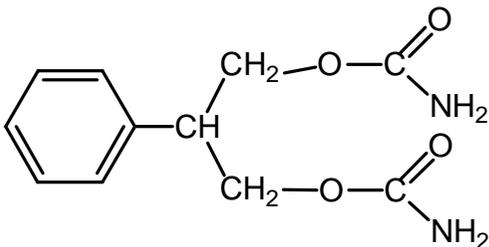
Sono stati preparati anche modelli aperti delle idantoine:

**Fenacemide
(1949)**



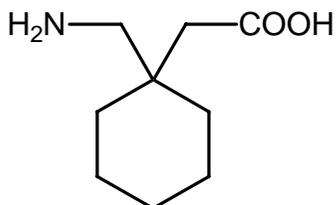
E' attiva in tutte le forme di epilessia, ma presenta elevata tossicità.

**Felbamato (*Felbatol*)
(1993)**



E' strutturalmente simile al Meprobamato (ansiolitico-sedativo). E' stato approvato dalla FDA nel trattamento del piccolo male. Inibisce i recettori NMDA e attiva quelli del GABA.

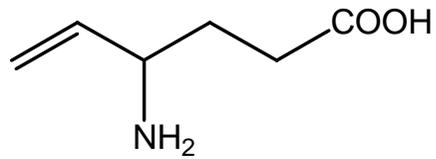
**Gagapentina (*Neurontil*)
(1993)**



E' stato approvata dalla FDA nel trattamento del piccolo male. Non si lega ai recettori del GABA (nè GABA_A, nè GABA_B). Non è inibitore del sistema GABA-uptake, nè della GABA-T. Aumenta il rilascio di GABA.

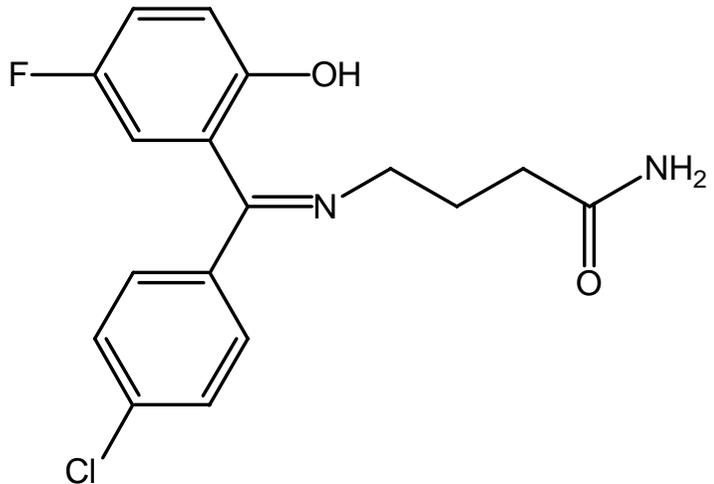
Vigabatrina

L'eutomero è
l'enantiomero S-(+).
E' un inibitore della
GABA-T.



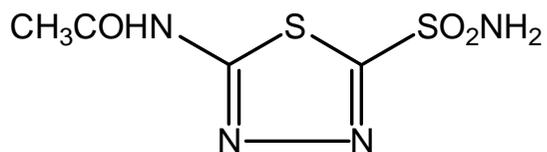
Progabide

E' un composto
GABA-mimetico ed è
più attivo della
Fenitoina.



Acetazolamide

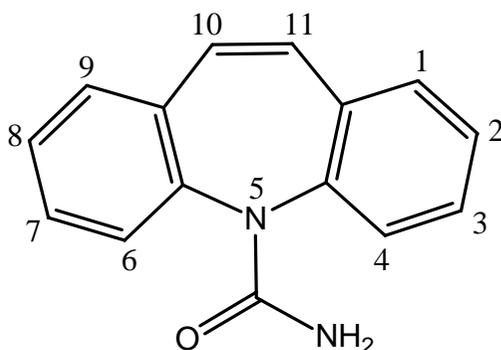
E' un inibitore
dell'anidraasi carbonica.



IMMINOSTILBENI

Sono stati inizialmente sintetizzati come antiallergici (anti H₁), ed hanno invece evidenziato interessanti attività antidepressive.

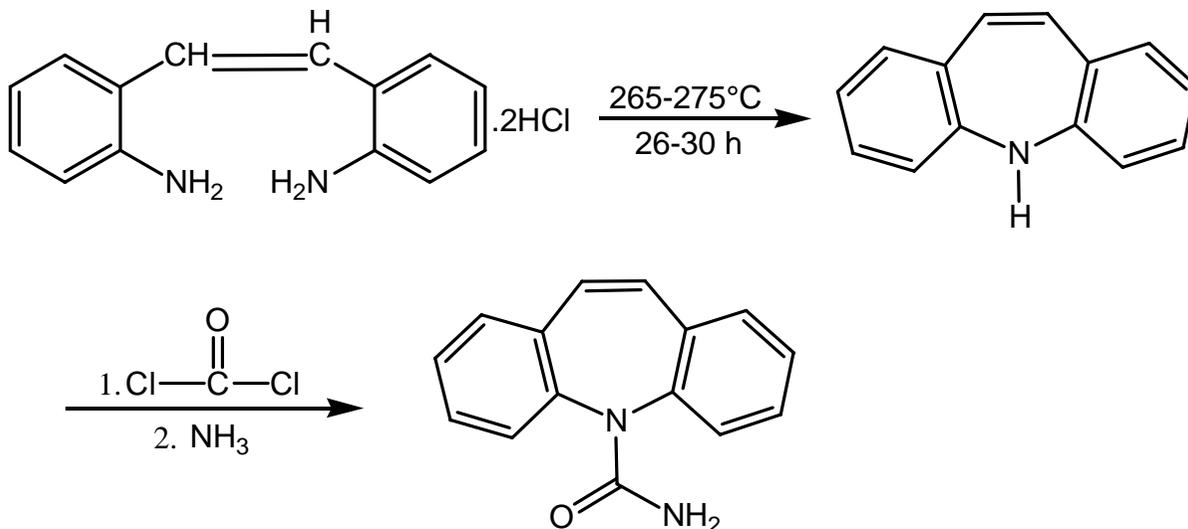
Carbamazepina (*Tegretol*)



Possiede interessanti proprietà anticonvulsivanti e presenta uno spettro d'azione simile a quello della Fenitoina.

Blocca i canali VOC del Na⁺.

- Sintesi

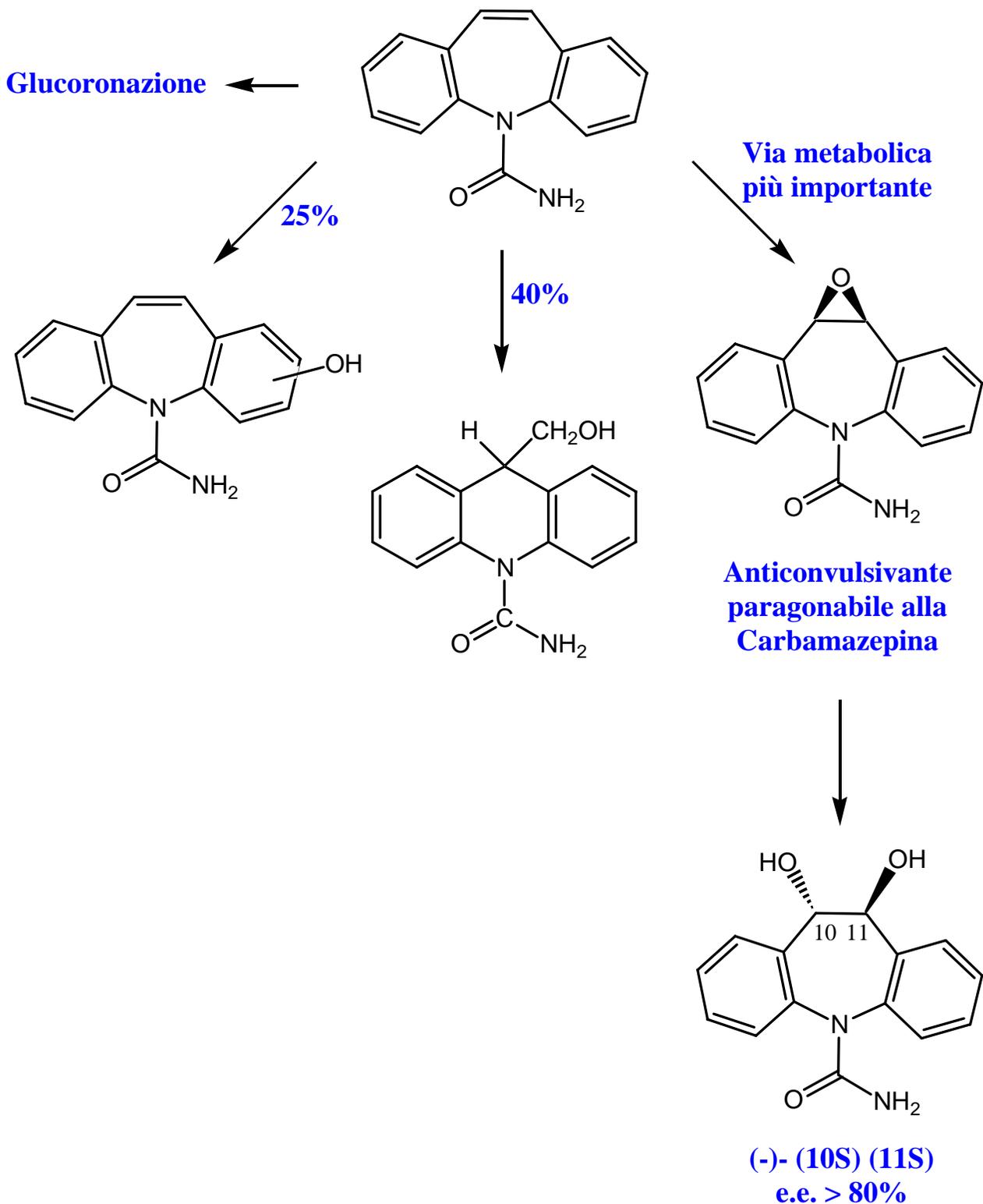


- Relazioni struttura-attività

1- La saturazione del doppio legame diminuisce l'attività anticonvulsivante.

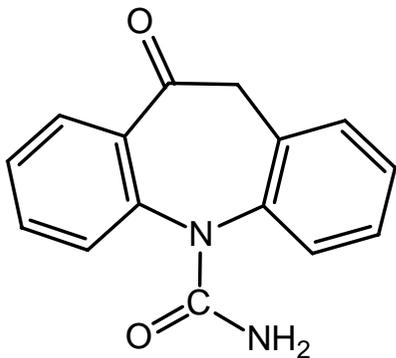
2- La sostituzione dell'N in 5 con un C non modifica l'attività.

- Trasformazioni metaboliche



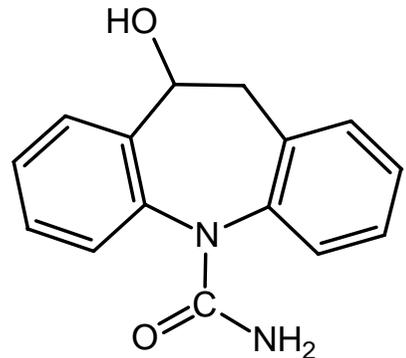
Oxcarbazepina

E' stata sintetizzata recentemente. Viene facilmente assorbita e possiede vie metaboliche diverse.



Oxcarbazepina

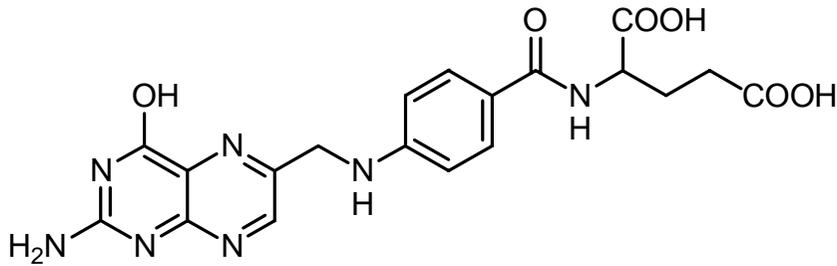
Metabolizzazione



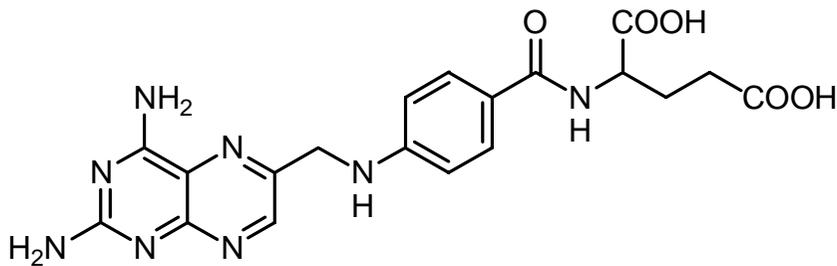
Metabolita attivo

La Oxcarbazepina ed il suo metabolita attivo, che mostra un'efficacia paragonabile alla Carbamazepina, superano facilmente la barriera emato-encefalica. Bloccano i canali VOC del Sodio.

Il trattamento cronico con anticonvulsivanti (fenitoina, fenobarbitale) disturba il metabolismo dell'acido folico che è un substrato della folico reduttasi. Il bioisostero Aminopterina ha un'attività diversa da quella del prodotto originario sulla folico reduttasi.



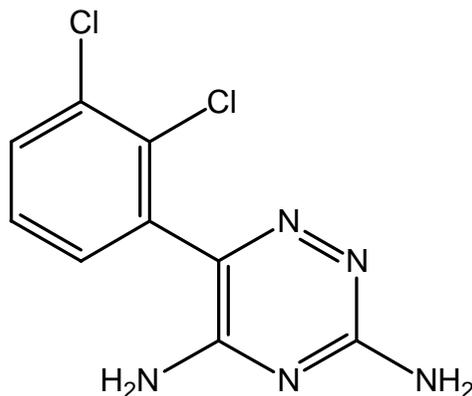
Acido folico



Aminopterina

Fu notata una relazione fra gli effetti anti-folati e l'attività anticonvulsivante.

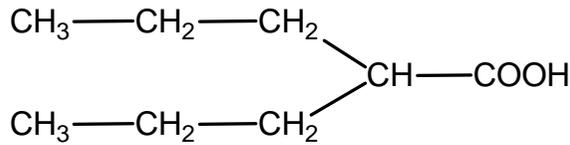
La Lamotrigina, la cui struttura ricorda il nucleo pteridinicco dell'acido folico, è un potente anticonvulsivante ed ha una debole attività antifolato. Inibisce il rilascio di aminoacidi eccitatori.



Lamotrigina

3,5-diamino-6-(2,3-dicloro-fenil)-1,2,4-triazina

Acido Valproico (*Depakin*) (USA 1978)

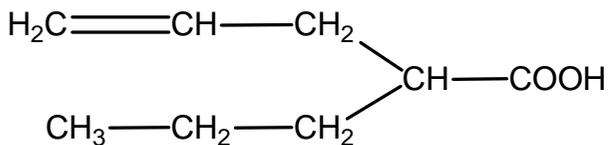


E' in commercio come sale di sodio ed è utilizzato come solubilizzante di farmaci.

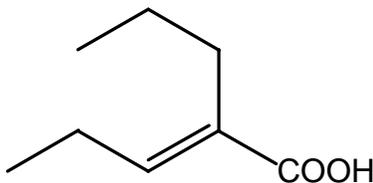
E' attivo in tutte le forme di epilessia. Inattiva i canali VOC del Na^+ e mostra qualche influenza anche sui canali T del Ca^{++} . L'attività anticonvulsivante può essere dovuta all'inibizione del metabolismo del GABA, i cui livelli aumentano in presenza di tale farmaco.

L'Acido Valproico mostra epatotossicità e teratogenicità.

Prodotti di biotrasformazione



Metabolita epatotossico



Metabolita attivo quanto l'acido Valproico

Acido E-2-propil-2-pentenoico

L'attività anticonvulsivante dell'Acido Valproico e dei suoi analoghi dipende fortemente dalla lipofilicità e dalla dimensione e non da interazioni specifiche.