

Anticonvulsivanti
(anticomiziali)

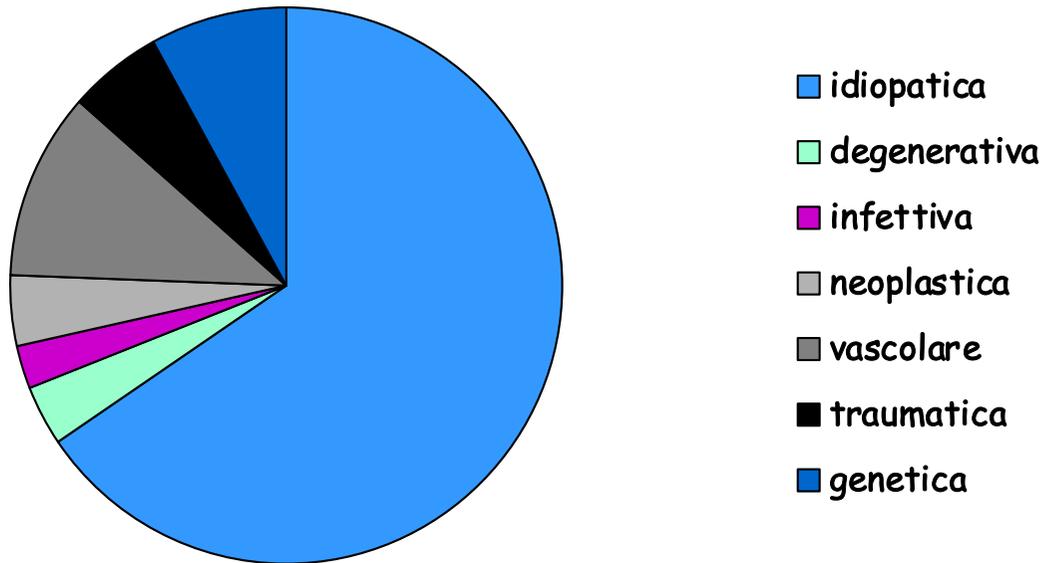
EPILESSIA

- L'epilessia colpisce circa lo 0,5 - 1% della popolazione. In Italia 500000 casi, di cui 120000 bambini, 30000 nuovi casi all'anno.
- L'evento caratteristico è la crisi epilettica, un'alterazione transitoria del comportamento conseguente ad una scarica patologica, sincrona e ritmica di una popolazione di neuroni cerebrali.
- La scarica inizia localmente e può avere una diffusione più o meno estesa influenzando altre aree cerebrali.

TABELLA 17-1 ■ CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI EPILETTICHE

TIPO DI CRISI	CARATTERISTICHE	FARMACI ANTIEPILETTICI DI COMUNE UTILIZZO	FARMACI ANTIEPILETTICI DI RECENTE INTRODUZIONE
Crisi focali			
Focale senza disturbo di coscienza (semplice)	<p>Manifestazioni cliniche diverse in funzione dell'area corticale da cui origina la crisi (per es., se l'origine è nella zona corticale, rispettivamente motoria o somatosensoriale, che controlla l'alluce sinistro, ne risulta uno spasmo muscolare di tipo clonico o una parestesia dello stesso), della durata di circa 20-60 secondi.</p> <p><i>Caratteristica principale è il mantenimento dello stato di coscienza</i></p>	Carbamazepina, fenitoina, valproato	Brivaracetam, eslicarbazepina, ezogabina, gabapentina, lacosamide, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, rufinamide, tiagabina, topiramato, zonisamide
Focale con disturbo di coscienza (complessa)	Alterazione dello stato di coscienza di durata variabile tra 30 secondi e 2 minuti, spesso associata a movimenti afinalistici come lo schioccare delle labbra o movimenti di torsione della mano		
Tonico-clonica da focale a bilaterale (secondariamente generalizzata)	Crisi a sintomatologia elementare o complessa che evolve in una crisi tonico-clonica con perdita dello stato di coscienza e contrazione muscolare prolungata (tonica), seguita da un periodo di contrazione alternata a rilasciamento muscolare (fase clonica), della durata di 1-2 minuti		
Crisi generalizzate			
Assenza generalizzata	Alterazione dello stato di coscienza a esordio acuto, associata a fissità dello sguardo e sospensione delle attività in corso, generalmente di durata inferiore ai 30 secondi	Etosuccimide, valproato, clonazepam	Lamotrigina
Mioclonica generalizzata	Breve (circa 1 s) contrazione muscolare, tipo shock, limitata a segmenti di un arto o generalizzata	Valproato, clonazepam	Levetiracetam
Tonico-clonica generalizzata	Caratteristiche simili a quelle descritte precedentemente per le crisi focali con generalizzazione secondaria, ma non preceduta da crisi focale	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, valproato	Lamotrigina, levetiracetam, topiramato

Eziologia



Sono note mutazioni in più di 70 geni che per lo più codificano per canali ionici voltaggio dipendenti o regolati da neurotrasmettitori.

Molte di queste sono mutazioni de novo, ciò complica la diagnosi.

Table 363-2 Examples of Genes Associated with Epilepsy Syndromes^a

Gene (Locus)	Function of Gene	Clinical Syndrome	Comments
CHRNA4 (20q13.2)	Nicotinic acetylcholine receptor subunit; mutations cause alterations in Ca ²⁺ flux through the receptor; this may reduce amount of GABA release in presynaptic terminals	Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE); childhood onset; brief, nighttime seizures with prominent motor movements; often misdiagnosed as primary sleep disorder	Rare; first identified in a large Australian family; other families found to have mutations in CHRNA2 or CHRNA2, and some families appear to have mutations at other loci
KCNQ2 (20q13.3)	Voltage-gated potassium channel subunits; mutation in pore regions may cause a 20–40% reduction of potassium currents, which will lead to impaired repolarization	Benign familial neonatal convulsions (BFNC); autosomal dominant inheritance; onset in 1st week of life in infants who are otherwise normal; remission usually within weeks to months; long-term epilepsy in 10–15%	Rare; other families found to have mutations in KCNQ3; sequence and functional homology to KCNQ1, mutations of which cause long QT syndrome and a cardiac-auditory syndrome
SCN1B (19q12.1)	β-subunit of a voltage-gated sodium channel; mutation disrupts disulfide bridge that is crucial for structure of extracellular domain; mutated β-subunit leads to slower sodium channel inactivation	Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+); autosomal dominant inheritance; presents with febrile seizures at median 1 year, which may persist >6 years, then variable seizure types not associated with fever	Incidence uncertain; GEFS+ identified in other families with mutations in other sodium channel subunits (SCN1A and SCN2A) and GABA _A receptor subunit (GABRG2 and GABRA1); significant phenotypic heterogeneity within same family, including members with febrile seizures only
LGII (10q24)	Leucine-rich glioma-inactivated 1 gene; previous evidence for role in glial tumor progression; protein homology suggests a possible role in nervous system development	Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features (ADPEAF); a form of idiopathic lateral temporal lobe epilepsy with auditory symptoms or aphasia as a major simple partial seizure manifestation; age of onset usually between 10 and 25 years	Mutations found in approximately 50% of families containing two or more subjects with idiopathic localization-related epilepsy with ictal auditory symptoms, suggesting that at least one other gene may underlie this syndrome. <i>LGII</i> is the only gene identified so far in temporal lobe epilepsy
CSTB (21q22.3)	Cystatin B, a noncaspase cysteine protease inhibitor; normal protein may block neuronal apoptosis by inhibiting caspases directly or indirectly (via cathepsins), or controlling proteolysis	Progressive myoclonus epilepsy (PME) (Unverricht-Lundborg disease); autosomal recessive inheritance; age of onset between 6–15 years, myoclonic seizures, ataxia, and progressive cognitive decline; brain shows neuronal degeneration	Overall rare, but relatively common in Finland and Western Mediterranean (>1 in 20,000); precise role of cystatin B in human disease unknown, although mice with null mutations of cystatin B have similar syndrome
EPM2A (6q24)	Laforin, a protein tyrosine phosphatase (PTP); may influence glycogen metabolism, which is known to be regulated by phosphatases	Progressive myoclonus epilepsy (Lafora's disease); autosomal recessive inheritance; onset age 6–19 years, death within 10 years; brain degeneration associated with polyglucosan intracellular inclusion bodies in numerous organs	Most common PME in Southern Europe, Middle East, Northern Africa, and Indian subcontinent; genetic heterogeneity; unknown whether seizure phenotype due to degeneration or direct effects of abnormal laforin expression.
<i>Doublecortin</i> (Xq21-24)	Doublecortin, expressed primarily in frontal lobes; function unknown; potentially an intracellular signaling molecule	Classic lissencephaly associated with severe mental retardation and seizures in males; subcortical band heterotopia with more subtle findings in females (presumably due to random X-inactivation); X-linked dominant	Relatively rare but of uncertain incidence, recent increased ascertainment due to improved imaging techniques; relationship between migration defect and seizure phenotype unknown

^aThe first four syndromes listed in the table (ADNFLE, BFNC, GEFS+, and ADPEAF) are examples of idiopathic epilepsies associated with identified gene mutations. The last three syndromes are examples of the numerous Mendelian disorders in which seizures are one part of the phenotype.

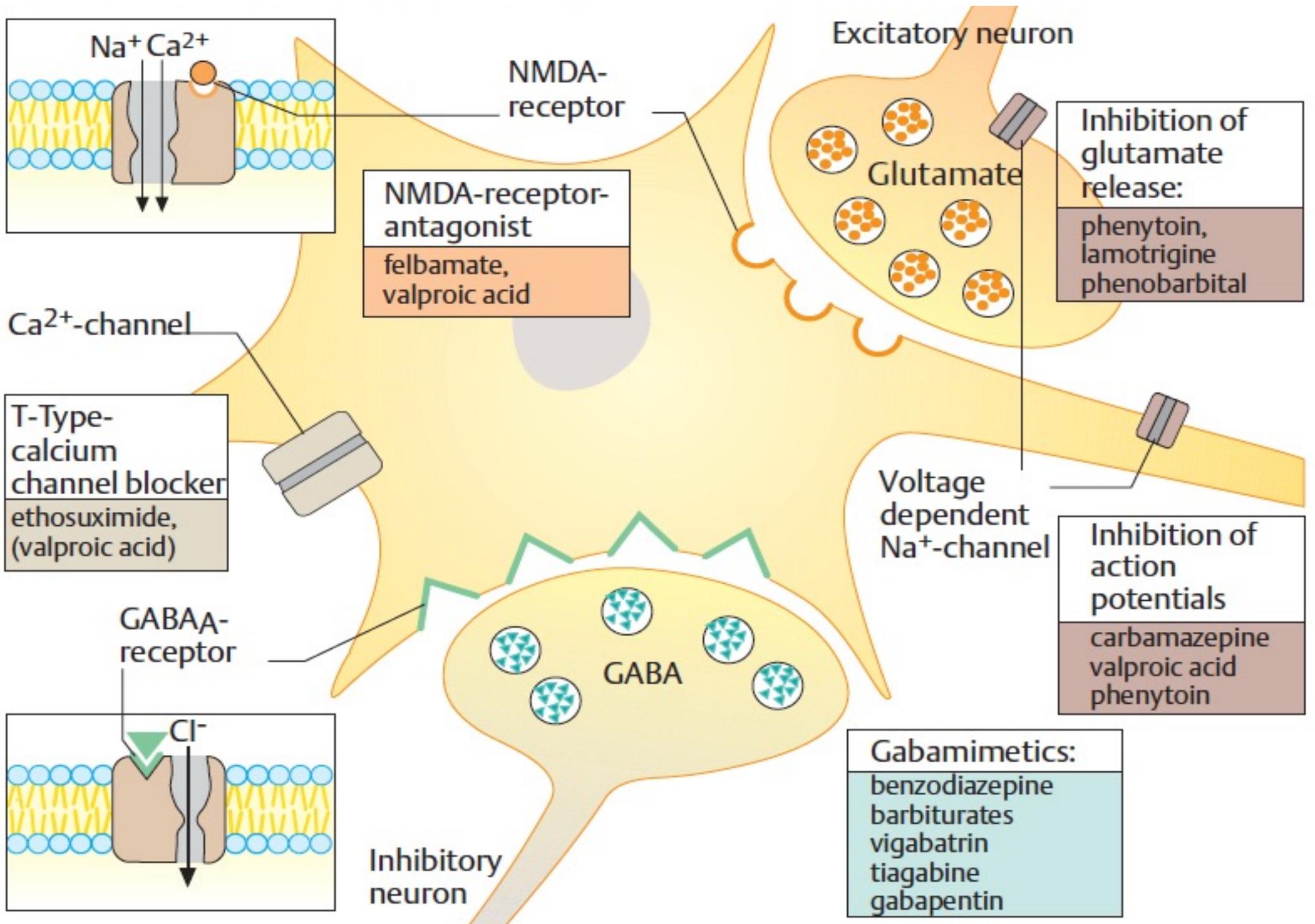
Note: GABA, γ-aminobutyric acid; PME, progressive myoclonus epilepsy.

TABELLA 17-2 ■ MECCANISMI D'AZIONE PROPOSTI DEI FARMACI ANTIEPILETTICI

BERSAGLIO MOLECOLARE E ATTIVITÀ	FARMACO	CONSEGUENZE DELL'AZIONE DEL FARMACO
Modulatori dei canali del Na ⁺ che: Potenziano l'inattivazione rapida	PHT, CBZ, LTG, FBM, OxCBZ, TPM, VPA, ESL, RUF	<ul style="list-style-type: none"> • Bloccano la propagazione del potenziale di azione • Stabilizzano le membrane neuronali • ↓ Rilascio dei neurotrasmettitori, attività elettrica focale, diffusione dell'onda di eccitazione
Potenziano l'inattivazione lenta	LCM	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Adattamento della frequenza dei picchi • ↓ Scariche parossistiche dei potenziali d'azione, attività elettrica focale, diffusione dell'onda di eccitazione • Stabilizzano le membrane neuronali
Bloccanti dei canali del Ca ²⁺	ESM, VPA, LTG	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Rilascio dei neurotrasmettitori (correnti di tipo N e P) • ↓ Depolarizzazione lenta (correnti di tipo T) e scariche di punta-onda
Ligandi α2δ	GBP, PGB	<ul style="list-style-type: none"> • Modulano il rilascio neurotrasmettitoriale
Modulatori allosterici dei recettori GABA _A	BZD, PB, FBM, PRM, TPM, CBZ, OxCBZ, STP, CLB	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Iperpolarizzazione di membrana e soglia delle scariche • ↓ Attività elettrica focale BZD: attenuano le scariche di punta-onda PB, CBZ, OxCBZ: aggravano le scariche di punta-onda
Inibitori della captazione del GABA/inibitori della GABA transaminasi	TGB, VGB	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Livelli extrasinaptici di GABA e iperpolarizzazione di membrana • ↓ Attività elettrica focale • Aggravano le scariche di punta-onda
Antagonisti dei recettori NMDA	FBM	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Neurotrasmissione eccitatoria lenta • ↓ Neurotossicità da amminoacidi eccitatori • Ritardano l'epilettogenesi
Antagonisti dei recettori AMPA/kainato	PB, TPM, PER	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Neurotrasmissione eccitatoria rapida e attività elettrica focale
Potenziatori dell'attività dei canali HCN	LTG	<ul style="list-style-type: none"> • Tamponano gli input iperpolarizzanti e depolarizzanti • Sopprimono l'inizio del potenziale d'azione da parte degli input dendritici
Modulatore positivo allosterico di KCNQ2-5	EZG	<ul style="list-style-type: none"> • Sopprime l'insorgenza di potenziali di azione • Iperpolarizza i potenziali di membrana
Ligando della proteina SV2A	LEV, BRV	<ul style="list-style-type: none"> • Sconosciuto; possibile riduzione del rilascio dei neurotrasmettitori
Inibitori dell'anidraasi carbonica cerebrale	ACZ, TPM, ZNS	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Correnti mediate dai canali HCN • ↓ Correnti mediate dai canali NMDA • ↑ Inibizione mediata dal GABA

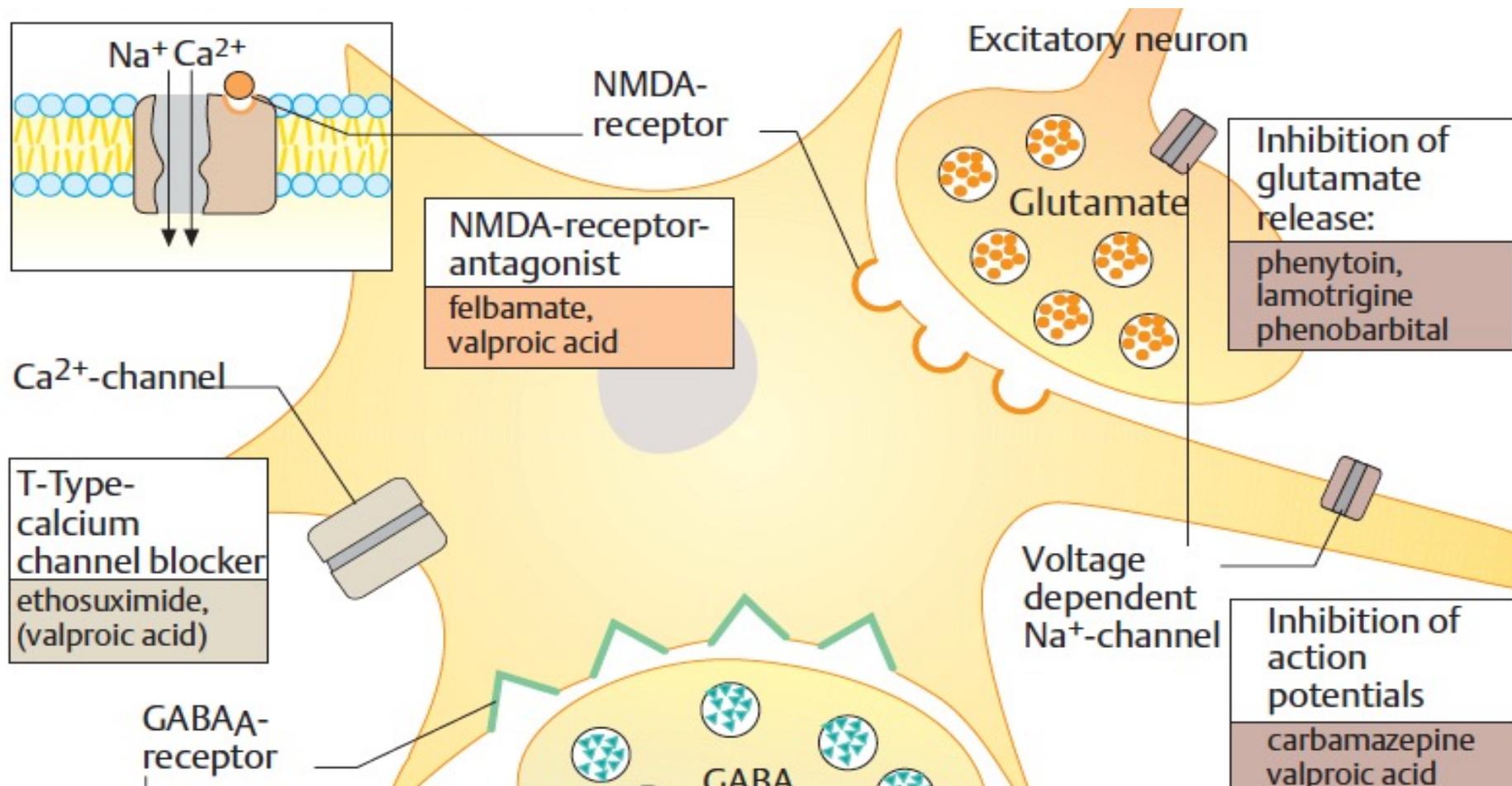
Abbreviazioni: ACZ, acetazolamide; BRV, brivaracetam; BZD, benzodiazepine; CBZ, carbamazepina; CLB, clobazam; ESL, eslicarbazepina; EZG, ezogabina; FBM, felbamato; GBP, gabapentina; LCM, lacosamide; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; OxCBZ, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PER, perampanel; PGB, pregabalina; PHT, fenitoina; PRM, primidone; RUF, rufinamide; STP, stiripentol; TGB, tiagabina; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; VPA, valproato; ZNA, zonisamide.

Fonte: modificata da Leppik IE, Kelly KM, deToledo-Morrell L et al. Basic research in epilepsy and aging. *Epilepsy Res*, 2006, 68 [Suppl 1]:21; riproduzione autorizzata. Copyright © Elsevier.

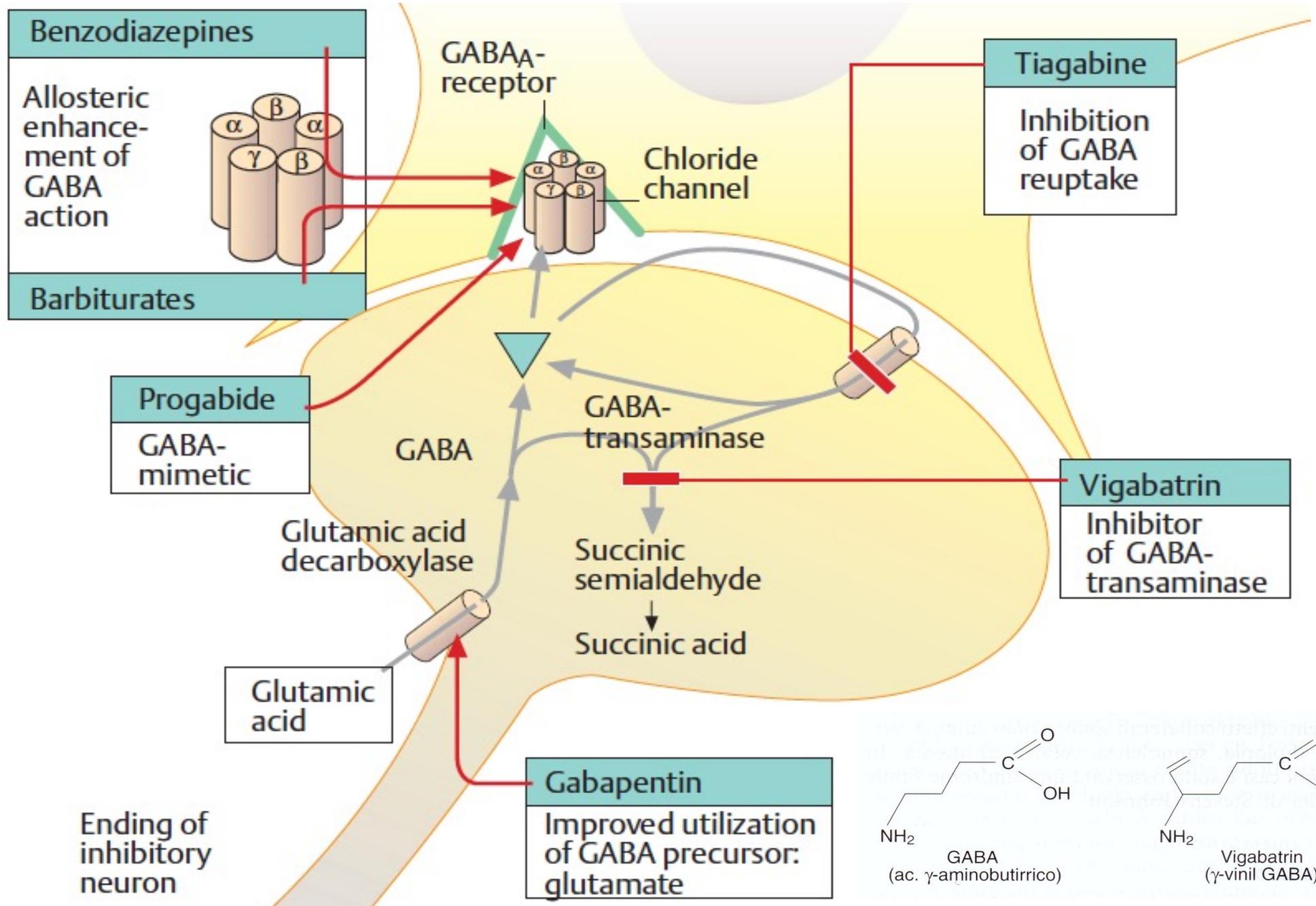


Meccanismo d'azione dei farmaci anticonvulsivanti

- riduzione della trasmissione sinaptica mediata dagli aminoacidi eccitatori



Sites of actions of antiepileptics in GABAergic synapse



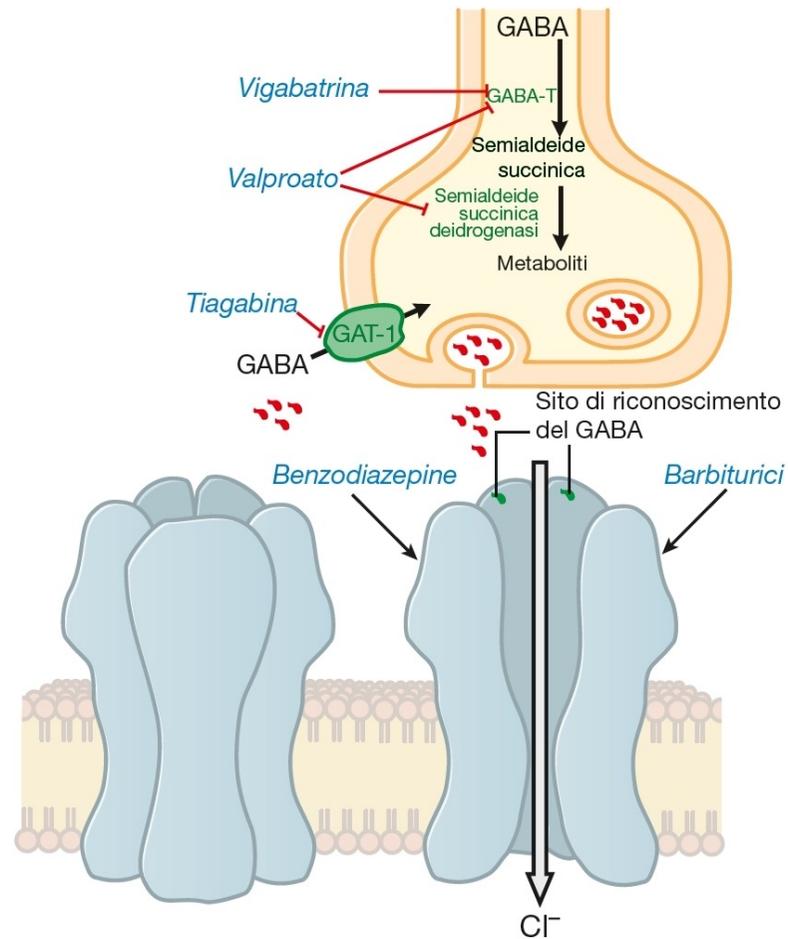


Figura 17-3 Alcuni farmaci antiepilettici aumentano la trasmissione sinaptica GABAergica. In presenza di GABA, il recettore GABA_A (struttura a sinistra) è aperto, permettendo l'ingresso di ioni Cl⁻ che, a loro volta, aumentano la polarizzazione di membrana. Alcuni farmaci anticomiziali (indicati in blu) agiscono riducendo il metabolismo del GABA. Altri agiscono a livello del recettore GABA_A, aumentando l'ingresso di Cl⁻ indotto dal GABA o prolungando la sua permanenza a livello sinaptico per inibizione della sua captazione da parte di GAT-1. La gabapentina agisce a livello presinaptico nel favorire il rilascio di GABA; il suo target molecolare è ancora in corso di studio. GABA-T, GABA transaminasi; GAT-1, trasportatore neuronale del GABA (SLC6A1).

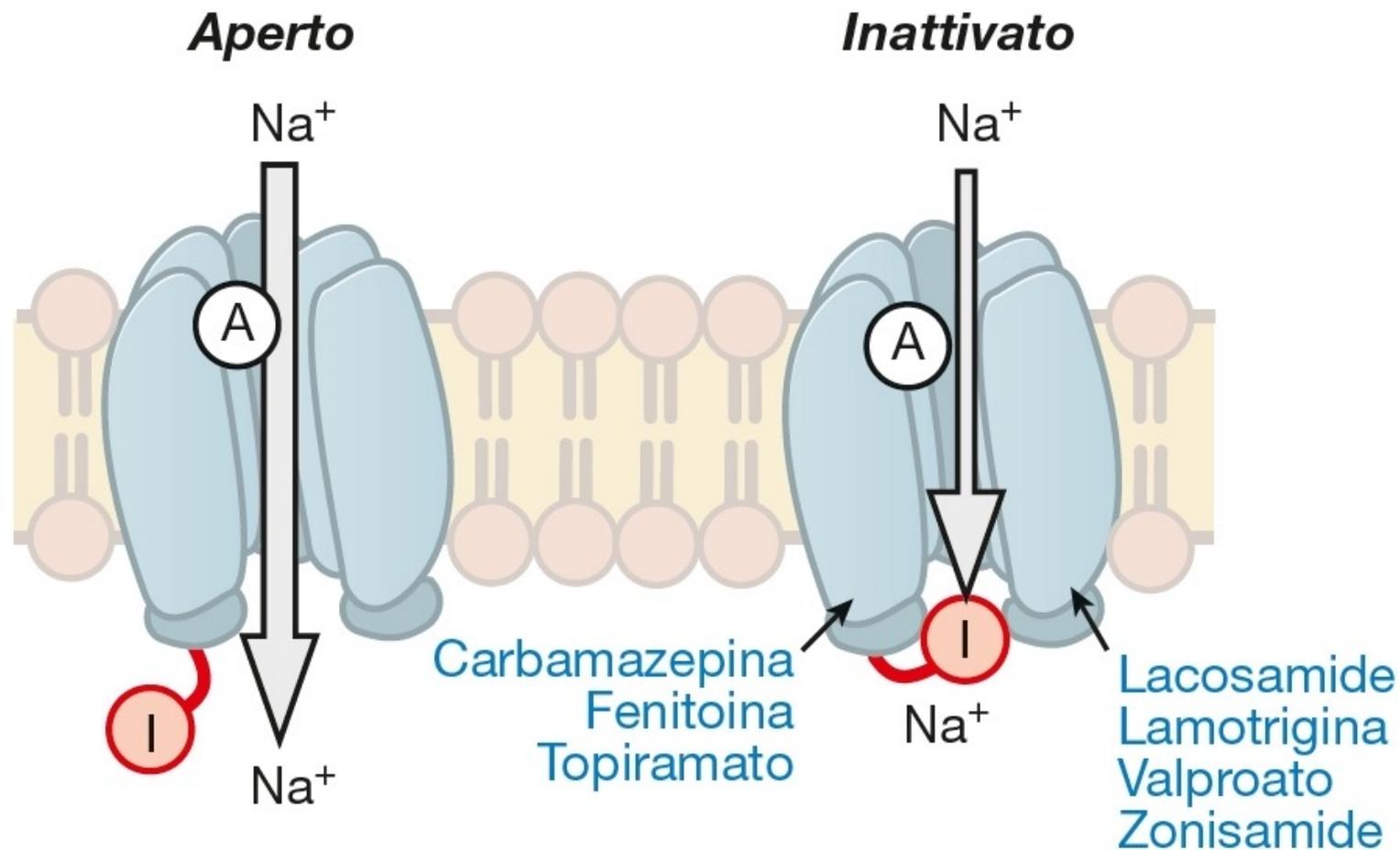
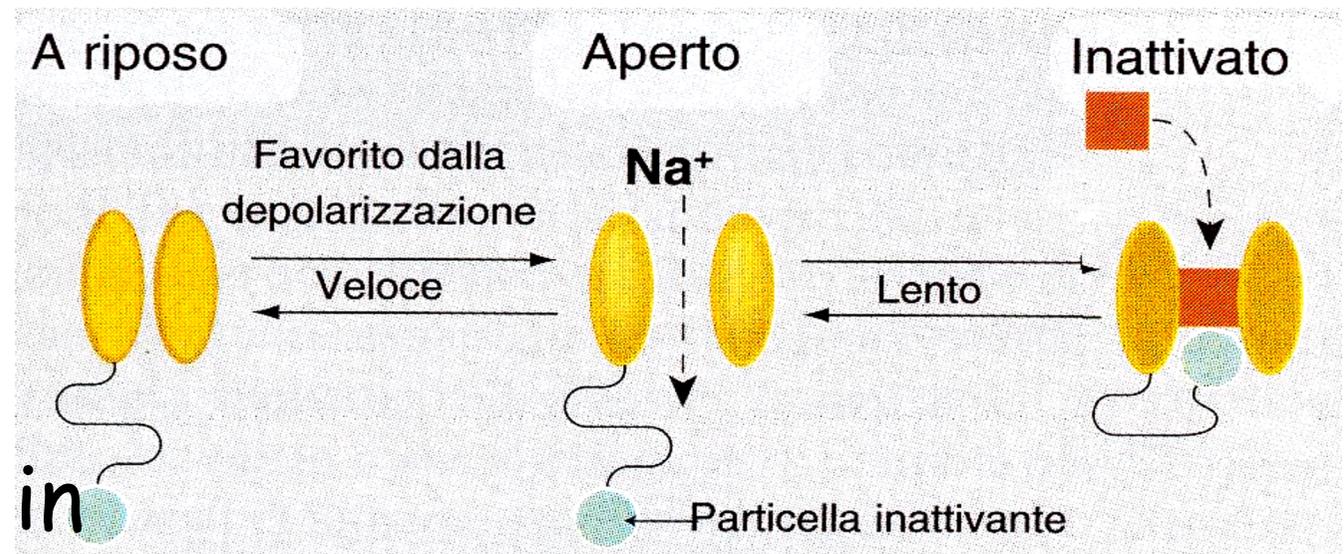
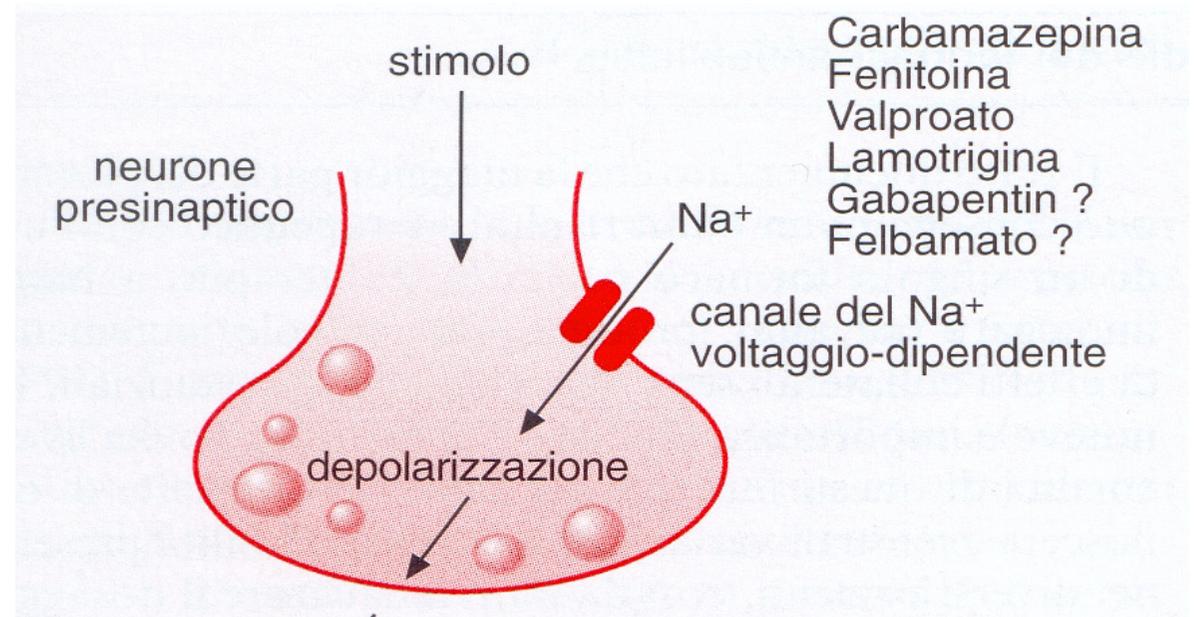
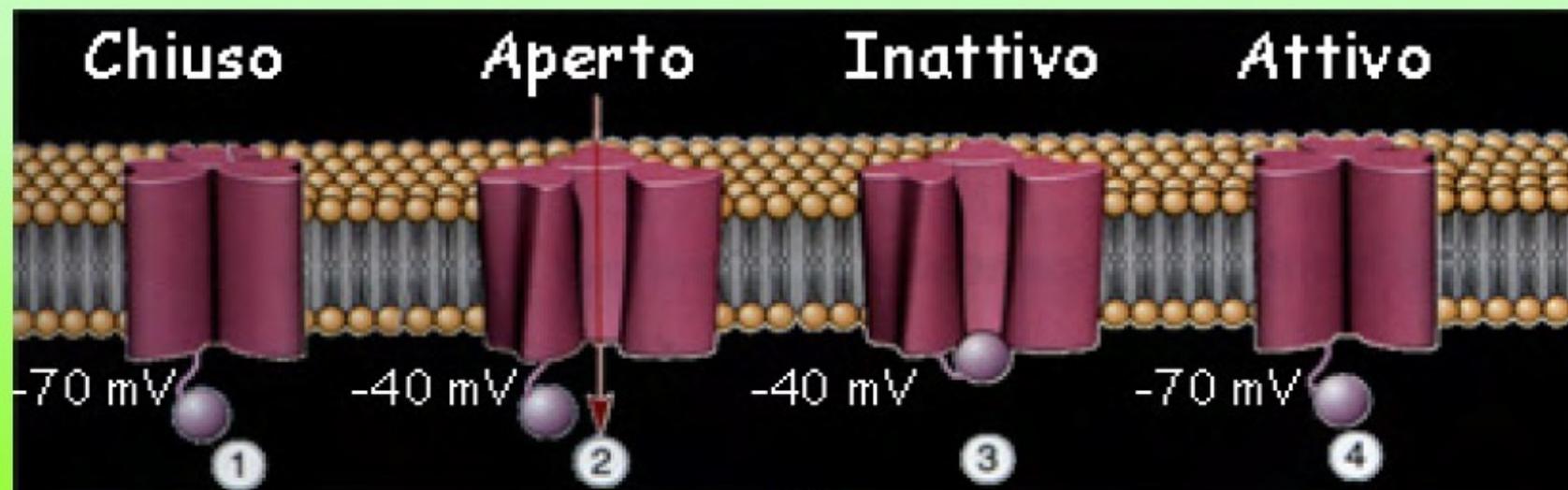


Figura 17-2 *Inattivazione dei canali per il Na⁺ da parte dei farmaci antiepilettici.* Alcuni farmaci anticomiziali (indicati in blu) prolungano l'inattivazione dei canali per il Na⁺, riducendo pertanto la capacità dei neuroni di scaricare ad alta frequenza. Lo stesso canale inattivato sembra rimanere aperto, ma è in realtà bloccato dal cancello di inattivazione I. A, cancello di attivazione.

- Riduzione dell'eccitabilità elettrica delle membrane cellulari, attraverso il blocco uso-dipendente dei canali del sodio, maggiore nelle cellule stimolate in maniera ripetitiva



■ : fenitoina, carbamazepina, valproato, lamotrigina prolungano la fase di inattivazione del canale al sodio



Carbamazepina
Fenitoina

Lamotrigina
Valproato

Prolungano la fase di inattivazione del canale per il Na⁺

canali per il sodio sono normalmente chiusi (1) e si aprono sempre per un breve tempo, meno di 1 msec (2). Se la depolarizzazione permane, una porzione globulare della proteina-canale oscilla verso l'alto e chiude il poro, che allora si dice essere inattivato (3). Quando la membrana si ripolarizza, il poro si chiude e la porzione globulare si sposta, tornando alla porzione iniziale. Il canale, chiuso, torna così ad essere attivo (4).

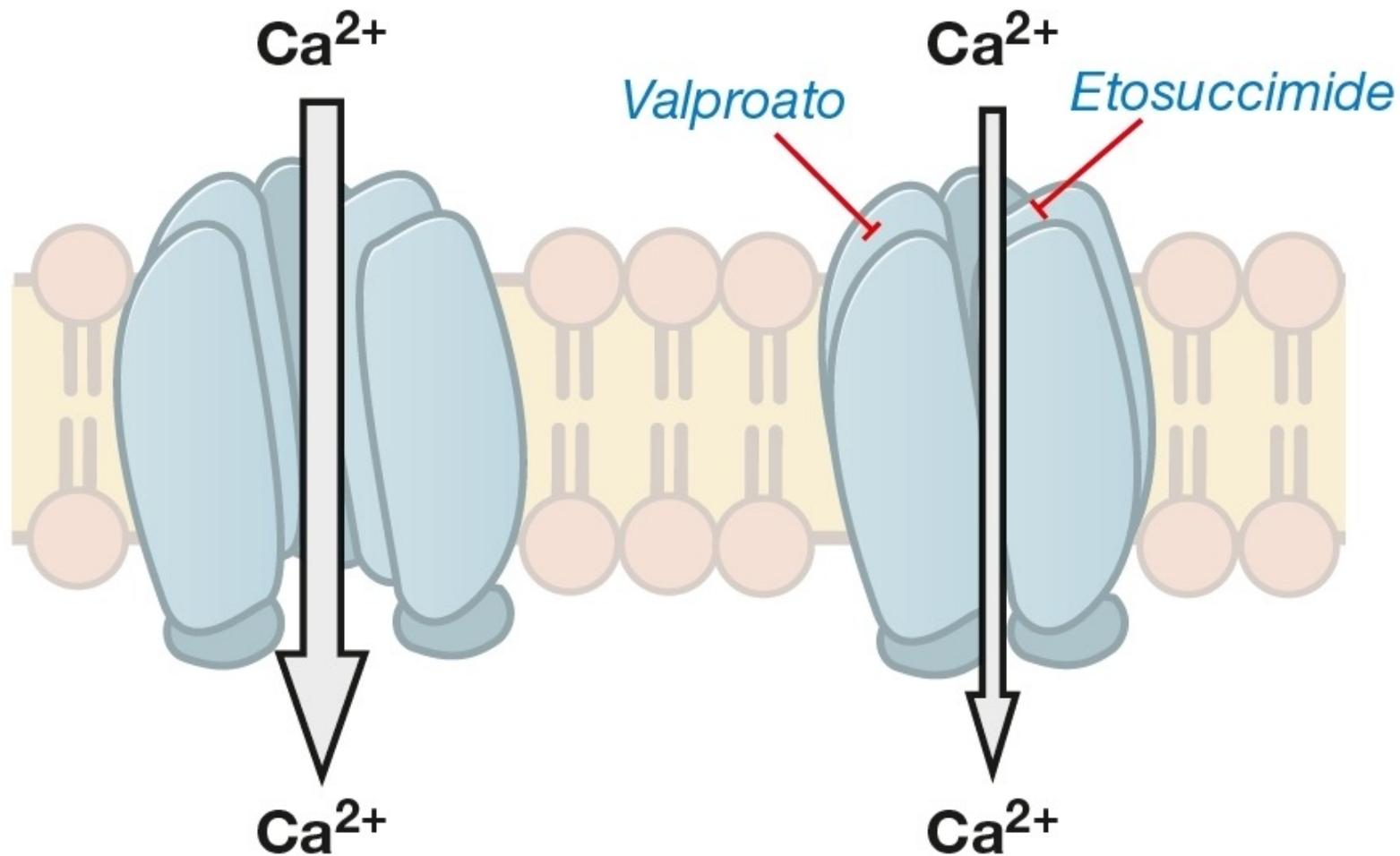
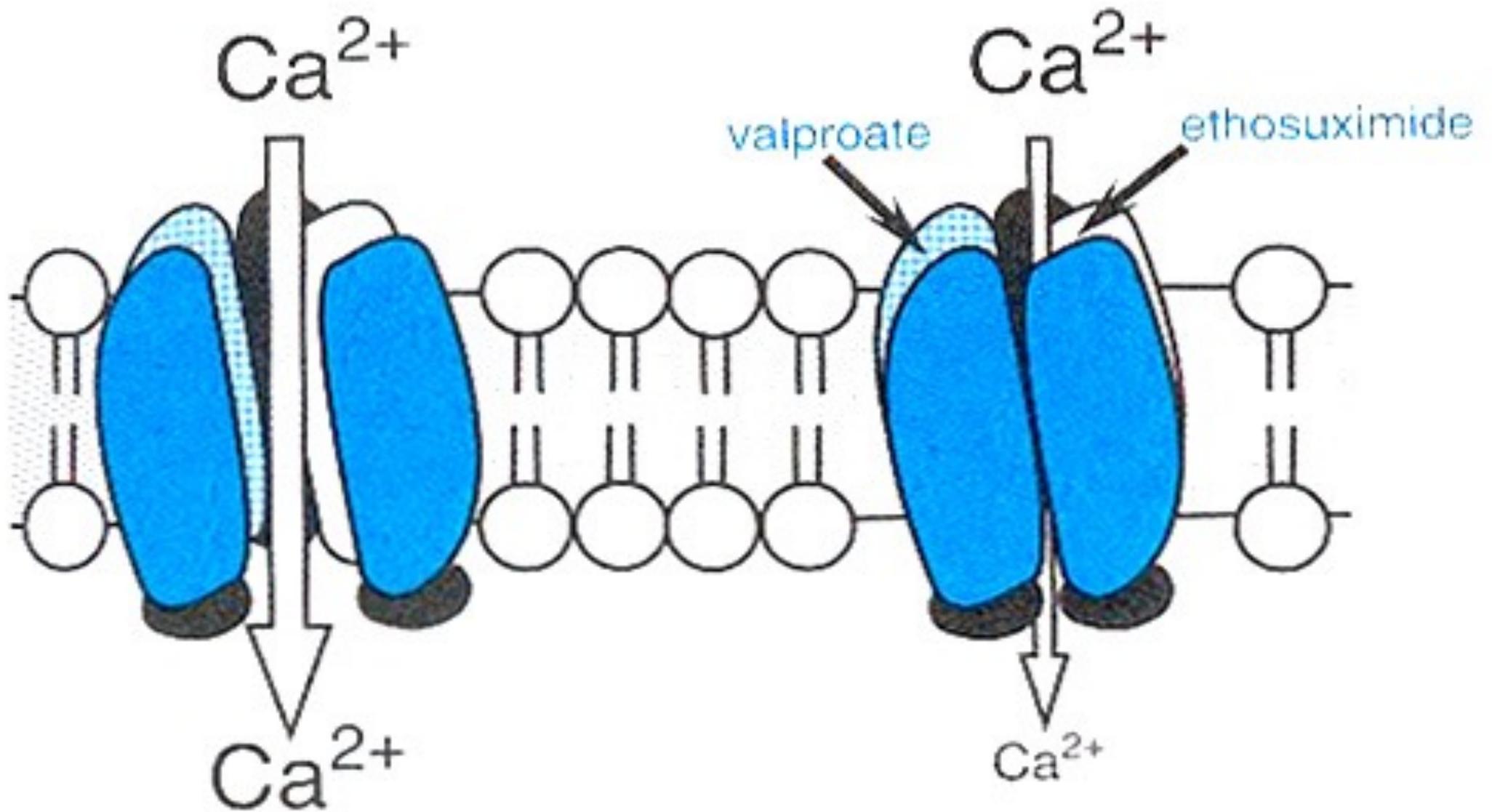


Figura 17-4 Riduzione della corrente attraverso i canali per il Ca^{2+} di tipo T indotta da farmaci antiepilettici. Alcuni farmaci anticomiziali (per es., valproato ed etosuccimide) riducono il flusso di Ca^{2+} attraverso i canali per il Ca^{2+} di tipo T, riducendo pertanto la corrente che sottende al ritmo talamico punta-onda tipico delle assenze.

Inibizione dei canali del calcio di tipo T nei neuroni talamici (assenze)



Note generali di terapia antiepilettica

accurata valutazione clinica ed EEGrafica
rimozione di fattori causali e precipitanti
protocolli terapeutici da adattare al singolo paziente

- iniziare con il farmaco di prima scelta
- aumentare gradualmente le dosi
- in caso di inefficacia, sostituire gradualmente il farmaco
- aggiungere eventualmente un secondo farmaco
- monitorare i livelli plasmatici dei farmaci
- non modificare bruscamente la terapia
- psicoterapia di supporto

I nuovi farmaci antiepilettici sono, per ora, più costosi e meno studiati di quelli tradizionali:

- riservarli alle forme resistenti ad altre terapie

Indications for antiepileptic

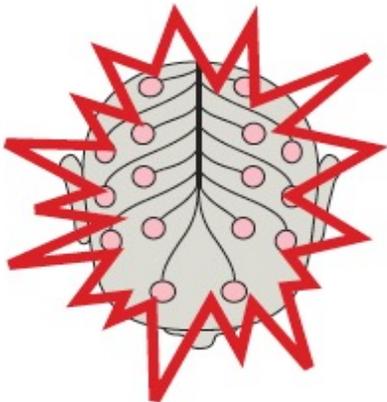
Focal seizures



Simple seizures

Complex or secondarily generalized

Generalized attacks



Tonic-clonic attack (grand mal)

Tonic attack

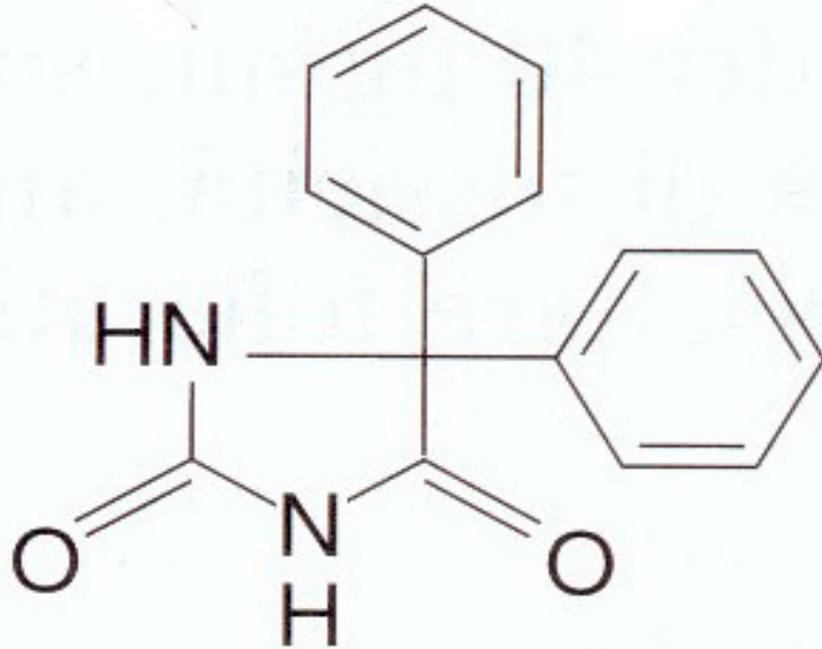
Clonic attack

Myoclonic attack

Absence seizure

I.	II.	III. Choice
Carbamazepine	Valproic acid, Phenytoin	Primidone, Phenobarbital
+ Lamotrigine or Vigabatrin or Gabapentin		
Valproic acid	Carbamazepine, Phenytoin	Lamotrigine, Primidone, Phenobarbital
+ Lamotrigine or Vigabatrin or Gabapentin		
	Ethosuximide	
+ Lamotrigine or Clonazepam		

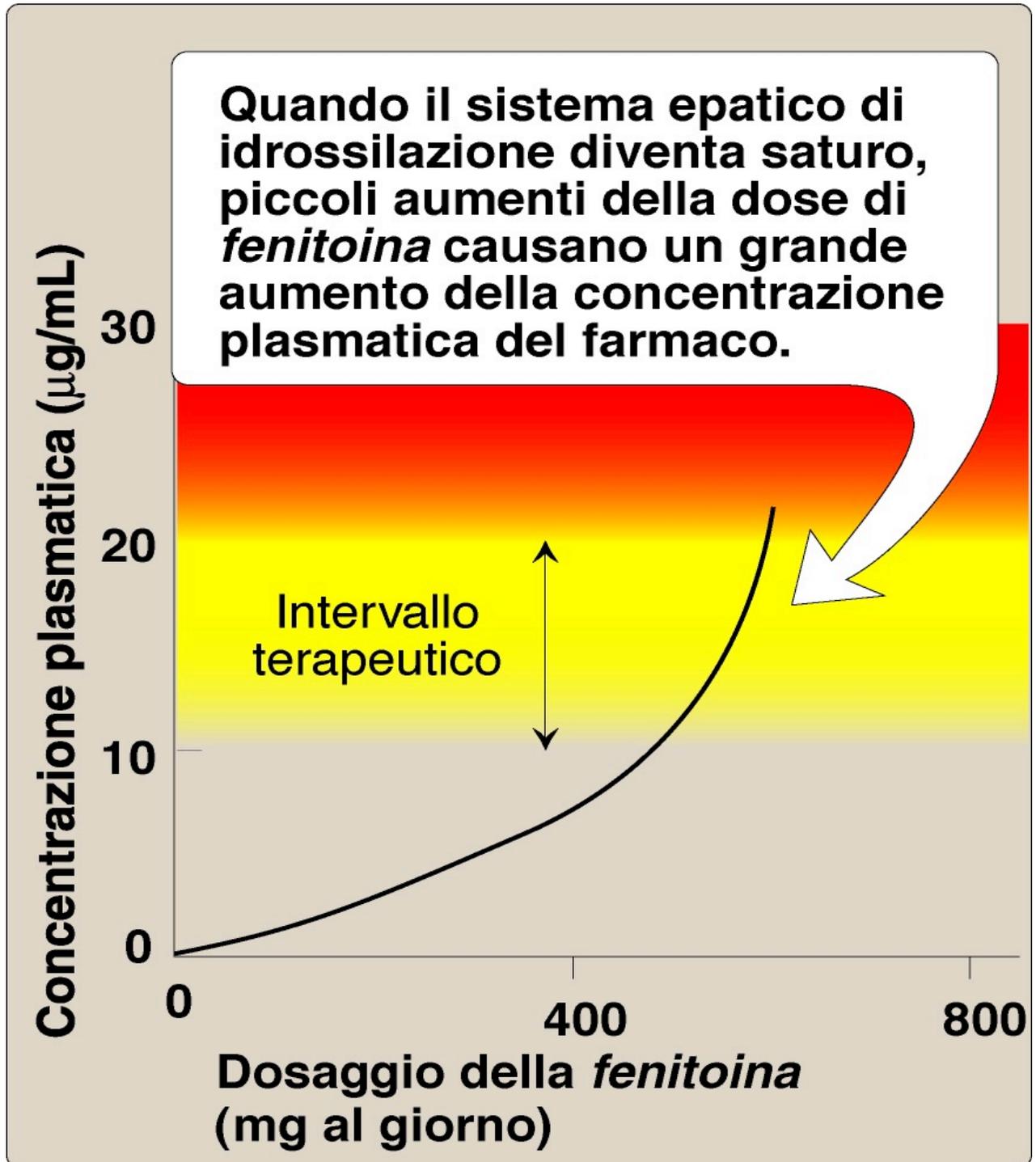
Fenitoina



- Sembra agire principalmente tramite il blocco uso-dipendente dei canali del sodio.
- È efficace e molto utilizzata in molte forme di epilessia, ma non nelle crisi di assenza.
- L'attività antiepilettica si osserva a dosi che non inducono depressione del SNC.

Fenitoina

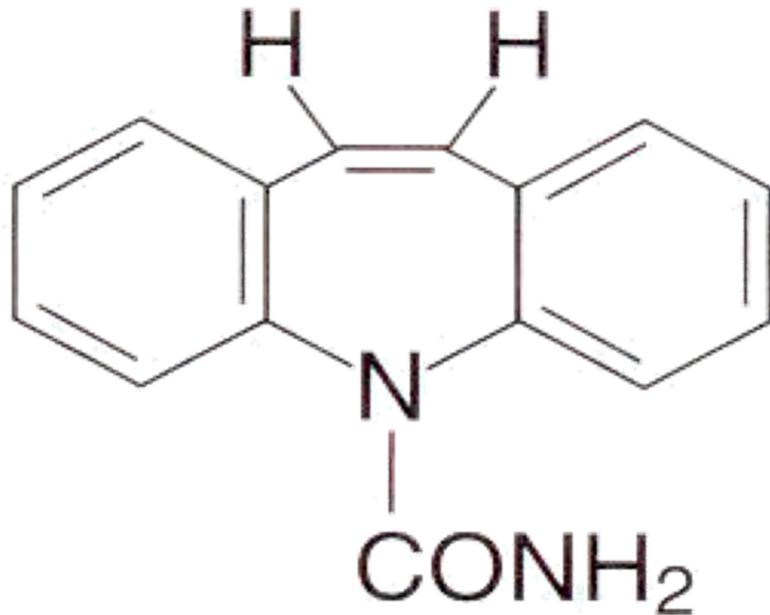
- Il metabolismo mostra una cinetica di saturazione e pertanto la concentrazione plasmatica può variare ampiamente; il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche è spesso necessario.



Fenitoina

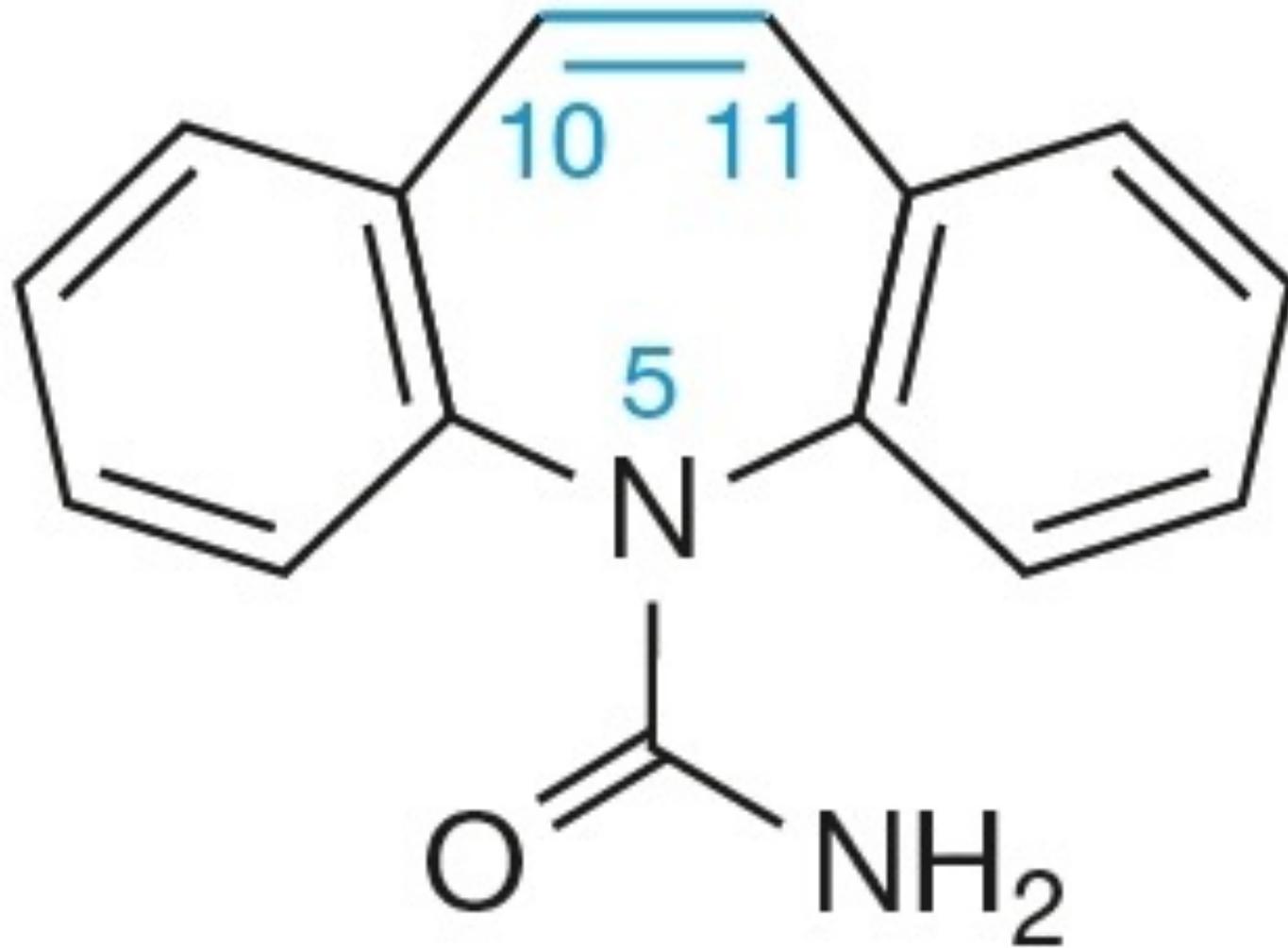
- È un induttore enzimatico, l'interazione con altri farmaci è molto frequente.
- I principali effetti indesiderati sono sedazione, confusione, iperplasia gengivale, reazioni di ipersensibilità cutanea, anemia, osteomalacia, teratogenesi.





Carbamazepina

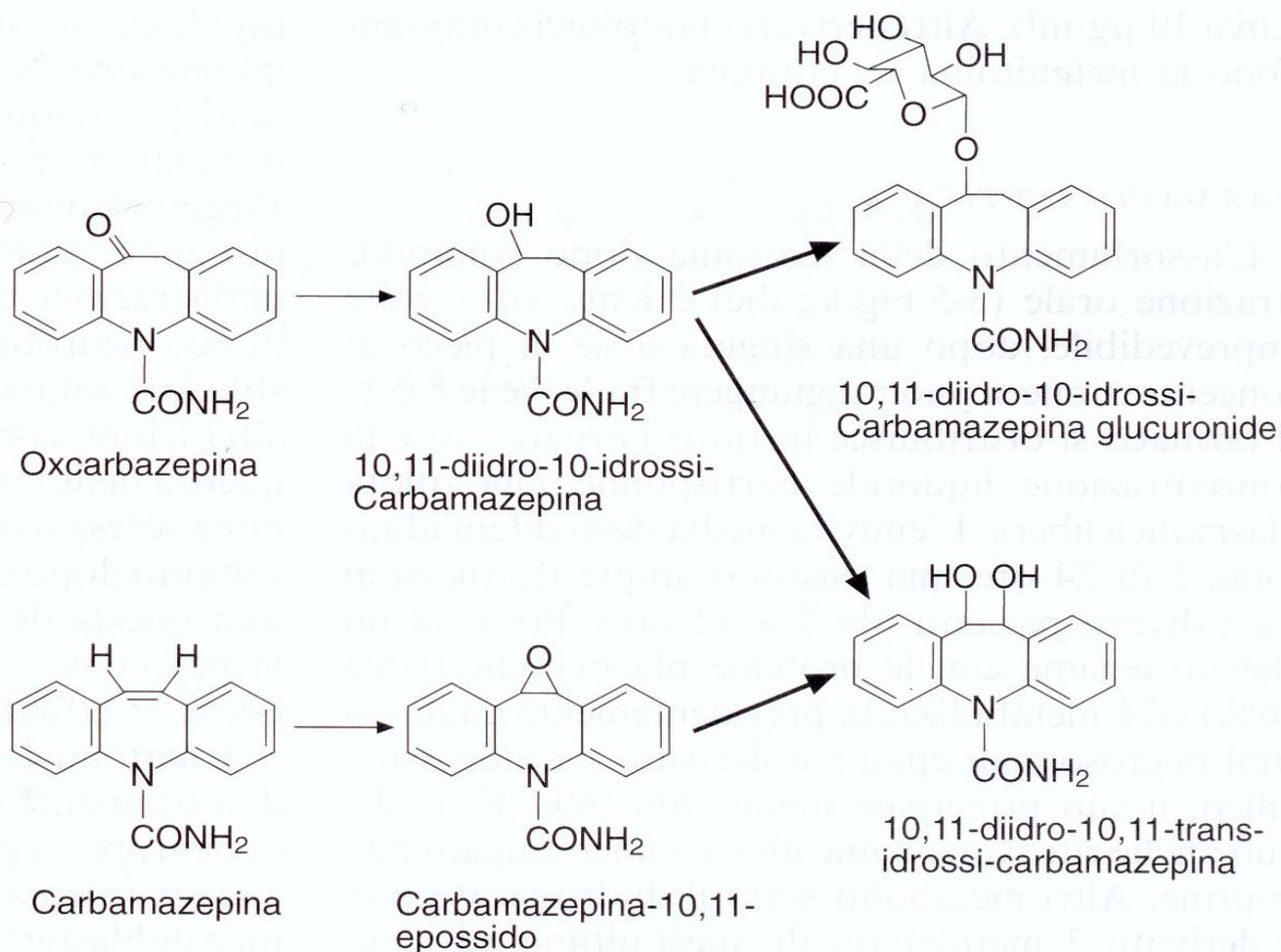
- È un derivato degli antidepressivi triciclici.
- Ha un profilo simile a quello della fenitoina, ma con minori effetti indesiderati.
- È efficace nella maggior parte delle forme di epilessia (ad eccezione delle crisi di assenza).



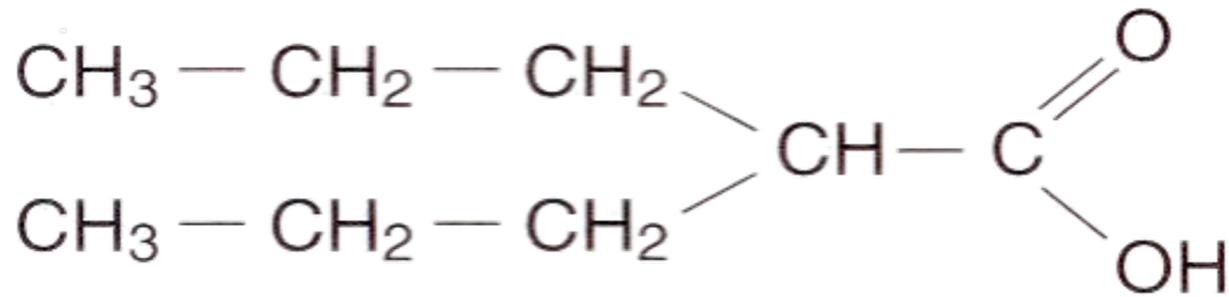
CARBAMAZEPINA

Carbamazepina

- È un potente induttore enzimatico e pertanto è coinvolta nell'interazione con molti farmaci.



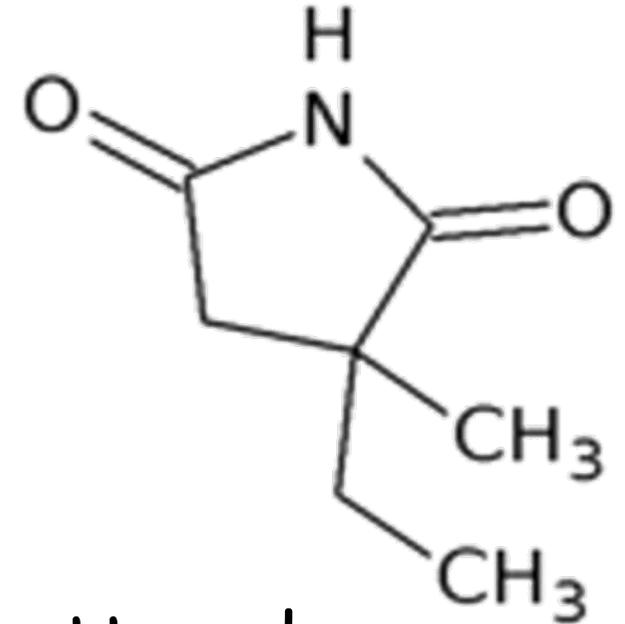
• Gli effetti indesiderati sono rari; principalmente si ha sedazione, atassia, disturbi mentali, ritenzione idrica, raramente epatotossicità



Valproato

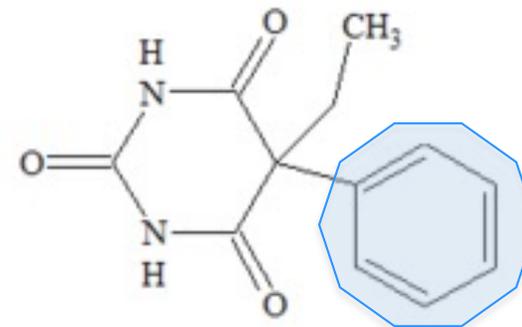
- Chimicamente non è correlato ad altri anticonvulsivanti.
- Funziona in molte forme di epilessia
- Il meccanismo d'azione non è chiaro; è un debole inibitore della GABA-transaminasi; aumenta i tempi di recupero dei canali del sodio e ha qualche effetto sui canali del calcio di tipo T.
- Causa relativamente pochi effetti indesiderati: perdita dei capelli, teratogenicità, danno epatico (raro ma grave).

Etosuccimide



- È il principale farmaco usato per trattare le crisi di assenza, può esacerbare altre forme.
- Blocca i canali al calcio di tipo T.
- È caratterizzato da scarsi effetti indesiderati, costituiti principalmente da nausea e da anoressia.

Altri farmaci



- fenobarbitale: potente sedativo;
- varie benzodiazepine (ad es. clonazepam);
il diazepam viene utilizzato nel
trattamento dello status epilepticus;
- Importanza dei fenomeni infiammatori
nella precipitazione delle crisi epilettiche

TABELLA 17-3 ■ INTERAZIONI DEI FARMACI ANTIEPILETTICI CON GLI ENZIMI MICROSOMIALI EPATICI

FARMACO	INDUTTORE		INIBITORE		METABOLIZZATO DA	
	CYP	UGT	CYP	UGT	CYP	UGT
Brivaracetam	No	No	No	No	2C19/2C9	No
Carbamazepina	1A2/2C9/3A4	Sì	No	No	1A2/2C8/3A4	No
Clobazam	No	No	No	No	3A4	No
Clonazepam	No	No	No	No	3A4	No
Eslicarbazepina	3A4	No	No	No	No	Sì
Etosuccimide	No	No	No	No	3A4	No
Ezogabina	No	No	No	No	No	Sì
Felbamato	3A4	No	2C19	No	3A4/2E1	?
Fenitoina	2C9/3A4/1A2	Sì	2C9	No	2C9/19	No
Fenobarbital	2C9/3A4/1A2	Sì	2C9	No	2C9/19/2E1	Sì
Gabapentina	No	No	No	No	No	No
Lacosamide	No	No	No	No	2C19	?
Lamotrigina	No	No	No	No	No	UGT1A4
Levetiracetam	No	No	No	No	No	No
Oxcarbazepina	3A4/5	UGT1A4	2C19	Debole	No	Sì
Perampanel	No	No	Debole	Debole	3A4/3A5	Sì
Pregabalina	No	No	No	No	No	No
Primidone	2C/3A	Sì	Sì	No	2C9/19	No
Rufinamide	3A4 (debole)	No	2E1 (debole)	No	No	No
Stiripentolo	No	No	1A2/3A4/2C19/2D6	No	No	No
Tiagabina	No	No	No	No	3A4	No
Topiramato	3A4 (> 200 mg/die)	No	2C19	No	Sì	No
Valproato	No	No	2C9/3A4?	Sì	2C9/2C19/2A6/2B6	UGT1A3/2B7
Vigabatrina	No	No	No	No	No	No
Zonisamide	No	No	No	No	3A4	No

Abbreviazioni: CYP, citocromo P450; UGT, uridina difosfato-glucuronosiltransferasi.

Fonte: Dati modificati da Johannessen - Johannessen, 2010 e Wheles - Vasquez, 2010, *Epilepsy Currents*, 10:1-6 e Cawello, 2015, *Clin Pharmacokinetic*, 54: 904-914.

Meccanismi di resistenza ai farmaci antiepilettici

