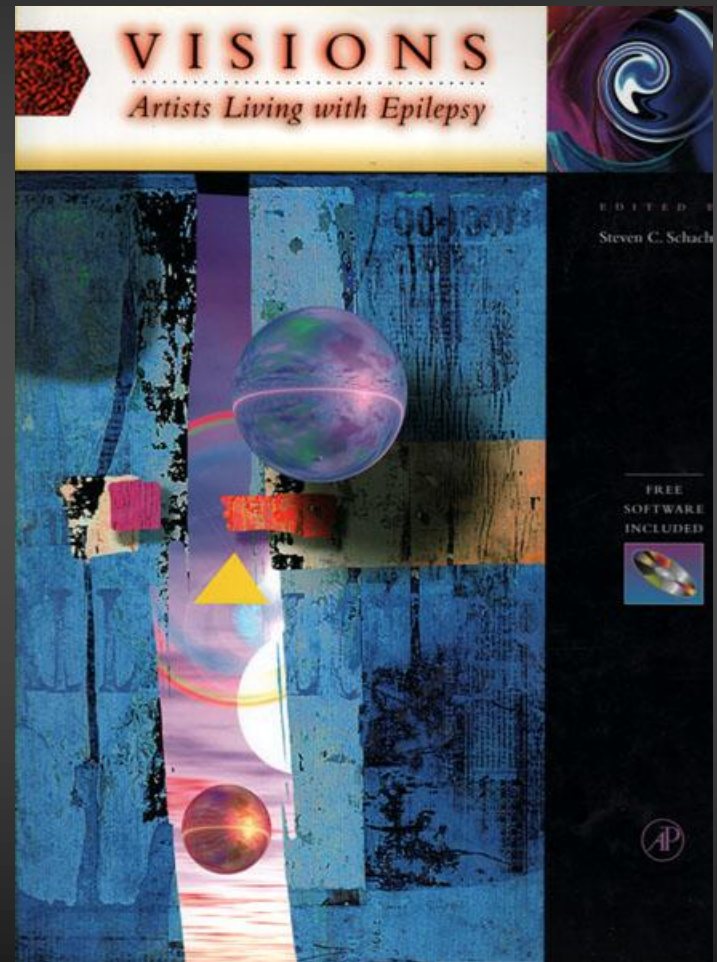


Farmaci antiepilettici



Steven C. Schachter, 2003

EPILESSIA

Disturbi del SNC caratterizzati da episodi ricorrenti, subitanei e transitori (crisi o accessi) di fenomeni anormali di natura motoria (convulsioni), sensoriale, vegetativa o psichica.

Gli accessi epilettici sono associati a scariche anormali di ampiezza eccessiva (EEG), e sono spesso associati a perdita di coscienza.

Si stima che le epilessie affliggano circa l'1% della popolazione a livello mondiale.

DEFINITION (ILAE 2005)

An **epileptic seizure** is a transient occurrence of signs and/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain.

Epilepsy is a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures, and by the neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences of this condition. The definition of epilepsy requires the occurrence of at least one epileptic seizure.

DEFINITION (ILAE 2014)

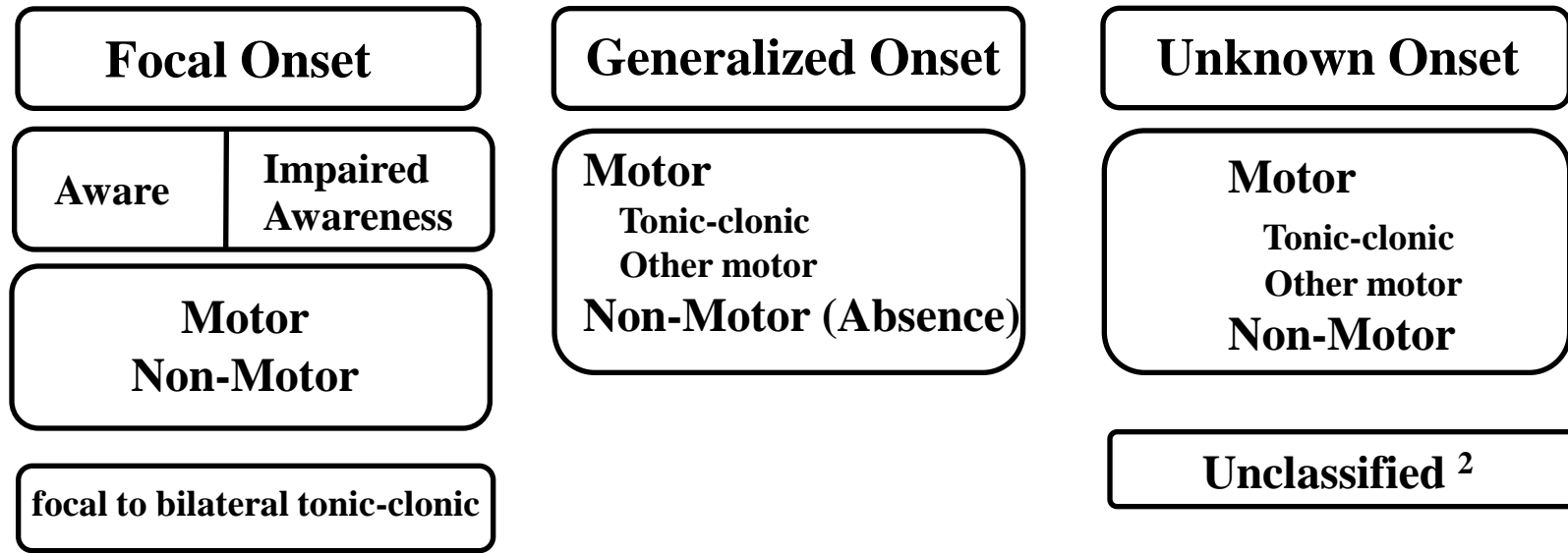
Epilepsy is a disease of the brain defined by any of the following conditions:

1. At least two unprovoked seizures occurring more than 24 hours apart.
2. One unprovoked seizure and a probability of further seizures similar to the general recurrence risk after two unprovoked seizures (approximately 75% or more).
3. At least two seizures in a setting of reflex epilepsy.

Epilepsy is considered to be **no longer present** for individuals who had an age-dependent epilepsy syndrome but are now past the applicable age or those who have remained seizure-free for at least 10 years off anti-seizure medicines, provided that there are no known risk factors associated with a high probability (>75%) of future seizures.

II SINTOMO: le crisi epilettiche

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Basic Version ¹



¹ Definitions, other seizure types and descriptors are listed in the accompanying paper & glossary of terms

² Due to inadequate information or inability to place in other categories

From Fisher et al. *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types*. *Epilepsia* doi: 10.1111/epi.13671

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version¹

Focal Onset

Aware

Impaired
Awareness

Motor Onset

automatisms
atonic²
clonic
epileptic spasms²
hyperkinetic
myoclonic
tonic

Non-Motor Onset

autonomic
behavior arrest
cognitive
emotional
sensory

focal to bilateral tonic-clonic

Generalized Onset

Motor

tonic-clonic
clonic
tonic
myoclonic
myoclonic-tonic-clonic
myoclonic-atonic
atonic
epileptic spasms²

Non-Motor (absence)

typical
atypical
myoclonic
eyelid myoclonia

Unknown Onset

Motor

tonic-clonic
epileptic spasms
Non-Motor
behavior arrest

Unclassified³

¹ Definitions, other seizure types and descriptors are listed in the accompanying paper and glossary of terms.

² These could be focal or generalized, with or without alteration of awareness

³ Due to inadequate information or inability to place in other categories

II SINTOMO: le crisi epilettiche

SEIZURE TYPE	FEATURES	CONVENTIONAL ANTI-SEIZURE DRUGS	RECENTLY DEVELOPED ANTI-SEIZURE DRUGS
Partial Seizures			
Simple partial	Diverse manifestations determined by the region of cortex activated by the seizure (e.g., if motor cortex representing left thumb, clonic jerking of left thumb results; if somatosensory cortex representing left thumb, paresthesia of left thumb results), lasting approximating 20-60 seconds. <i>Key feature is preservation of consciousness.</i>	Carbamazepine, phenytoin, valproate	Gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, rufinamide, tiagabine, topiramate, zonisamide
Complex partial	Impaired consciousness lasting 30 seconds to 2 minutes, often associated with purposeless movements such as lip smacking or hand wringing.	Carbamazepine, phenytoin, valproate	Gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, rufinamide, tiagabine, topiramate, zonisamide
Partial with secondarily generalized tonic-clonic seizure	Simple or complex partial seizure evolves into a tonic-clonic seizure with loss of consciousness and sustained contractions (tonic) of muscles throughout the body followed by periods of muscle contraction alternating with periods of relaxation (clonic), typically lasting 1-2 minutes	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, valproate	Gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, rufinamide, tiagabine, topiramate, zonisamide
Generalized Seizures			
Absence seizure	Abrupt onset of impaired consciousness associated with staring and cessation of ongoing activities typically lasting less than 30 seconds.	Ethosuximide, valproate, clonazepam	Lamotrigine
Myoclonic seizure	A brief (perhaps a second), shocklike contraction of muscles that may be restricted to part of one extremity or may be generalized.	Valproate, clonazepam	Levetiracetam
Tonic-clonic seizure	As described earlier in table for partial with secondarily generalized tonic-clonic seizures except that it is not preceded by a partial seizure.	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, valproate	Lamotrigine, levetiracetam, topiramate

Il **SINTOMO**: le crisi epilettiche

Physicians who treat patients who have epilepsy must “match modern drug and surgical therapy with practical sociopsychological therapy” and be “concerned not only with turbulent brain waves but with disturbed emotions. . .”

Lennox WG, Markham CH. JAMA 1953;152:1690.



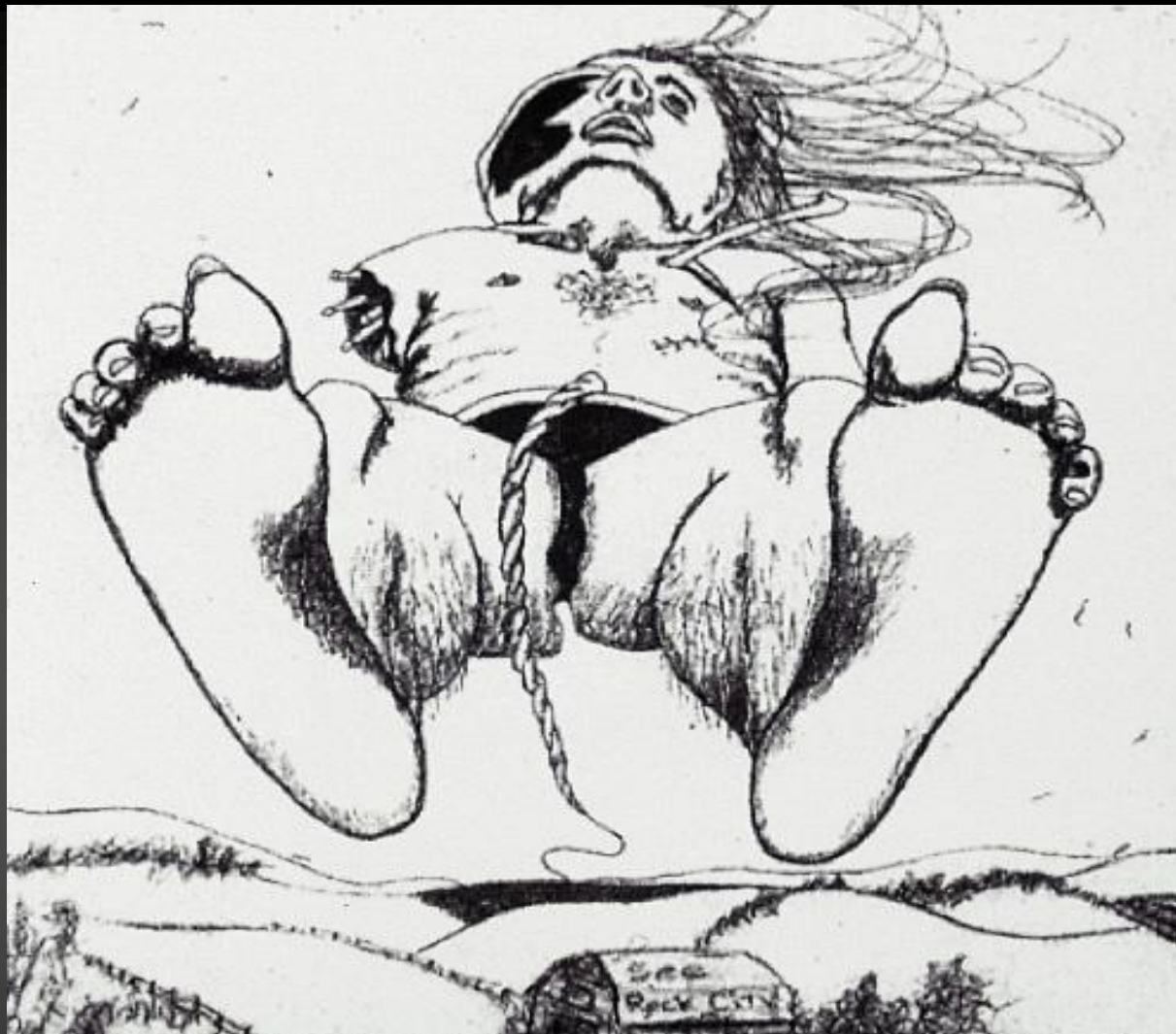


*“There are many times during my seizures that my world seems very unreal.
I feel like I am walking in a dreamlike state.*

As an artist I try to make sense out of that dreamlike state, and who I am while I am in it.”

*“During these electrical firings,
my visions flourish and I hallucinate
indescribable visions.
I have felt virtual slivers slicing my throat
when I draw the air to describe them.
I’m sucked down into the explosion,
fumble through the chaos,
and land disembodied from the intensity.”*





“After I have a seizure, I get an overwhelming sense that everything I know intellectually to be in the present is distant in time and space, like the sort of sense associated with the recollection of an old memory. I have a powerful sense of anguish, pain, and loneliness.”







1- Meccanismi

EZIOLOGIA

- **Genetica**: la maggior parte delle sindromi epilettiche caratterizzate da crisi generalizzate.
- **Lesionale**: la maggior parte delle sindromi epilettiche caratterizzate da crisi parziali.

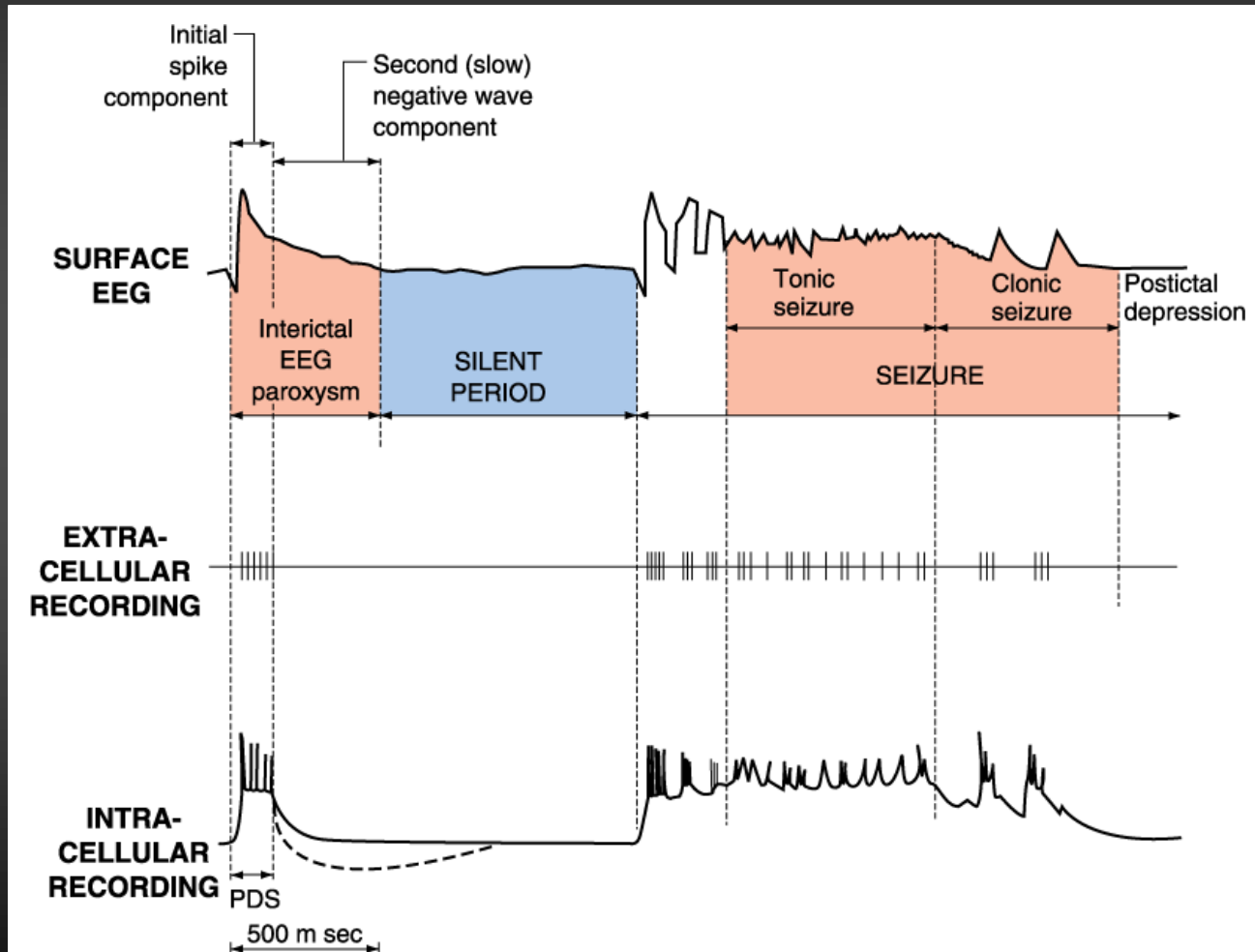
Genetica dell'epilessia

- Sindromi epilettiche causate da un singolo gene mutante (es. epilessia generalizzata con crisi febbrili, GEFS+).
- Sindromi epilettiche causate da due o più geni predisponenti (es. epilessia mioclonica infantile).
- Mutazioni indotte nel topo che si associano ad epilessia (es. subunità del recettore GABA_A).
- Mutazioni indotte nel topo che si associano a ridotta suscettibilità all'epilessia (es. BDNF).
- Epilessia dovuta a mutazioni spontanee nel topo (es. Ca²⁺ canali).

Geni dell'epilessia

- Canali (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}): alterazioni nelle proprietà intrinseche del neurone.
- Meccanismi molecolari del rilascio di trasmettitori (sinapsine, Sv2A): sbilanciamento dell'equilibrio fra segnali inibitori ed eccitatori.
- Trasmissione GABAergica (*loss of function*): alterazioni nella sintesi, nel rilascio, nella risposta recettoriale al GABA.
- Trasmissione glutamatergica (*gain of function*): alterazioni nella risposta recettoriale e nella ricaptazione del glutammato.
- Altri recettori: subunità $\alpha 4$ del recettore nicotinico neuronale; recettore 5HT_{2C} .

Patogenesi delle crisi nelle epilessie lesionali



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Ayala et al., 1973

Patogenesi delle crisi nelle epilessie lesionali

- Reazione autoimmune: l'encefalite di Rasmussen (anticorpi anti-GluR3).

Patogenesi delle crisi nelle epilessie lesionali

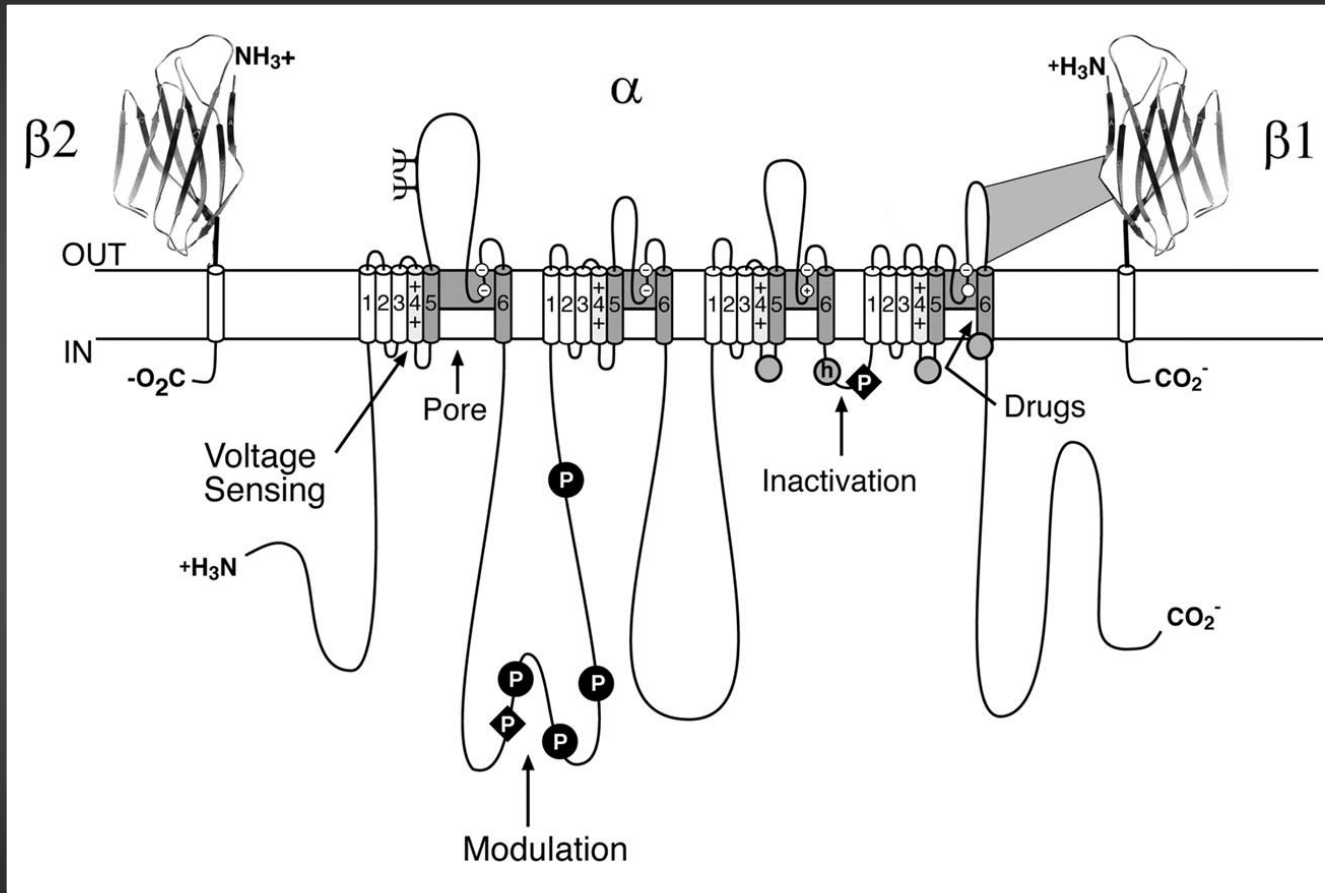
- Alterazioni nelle proprietà intrinseche del neurone: canali (Na^+ , K^+).
- Sbilanciamento dell'equilibrio fra segnali inibitori (GABA) ed eccitatori (glutammato).

Conclusioni

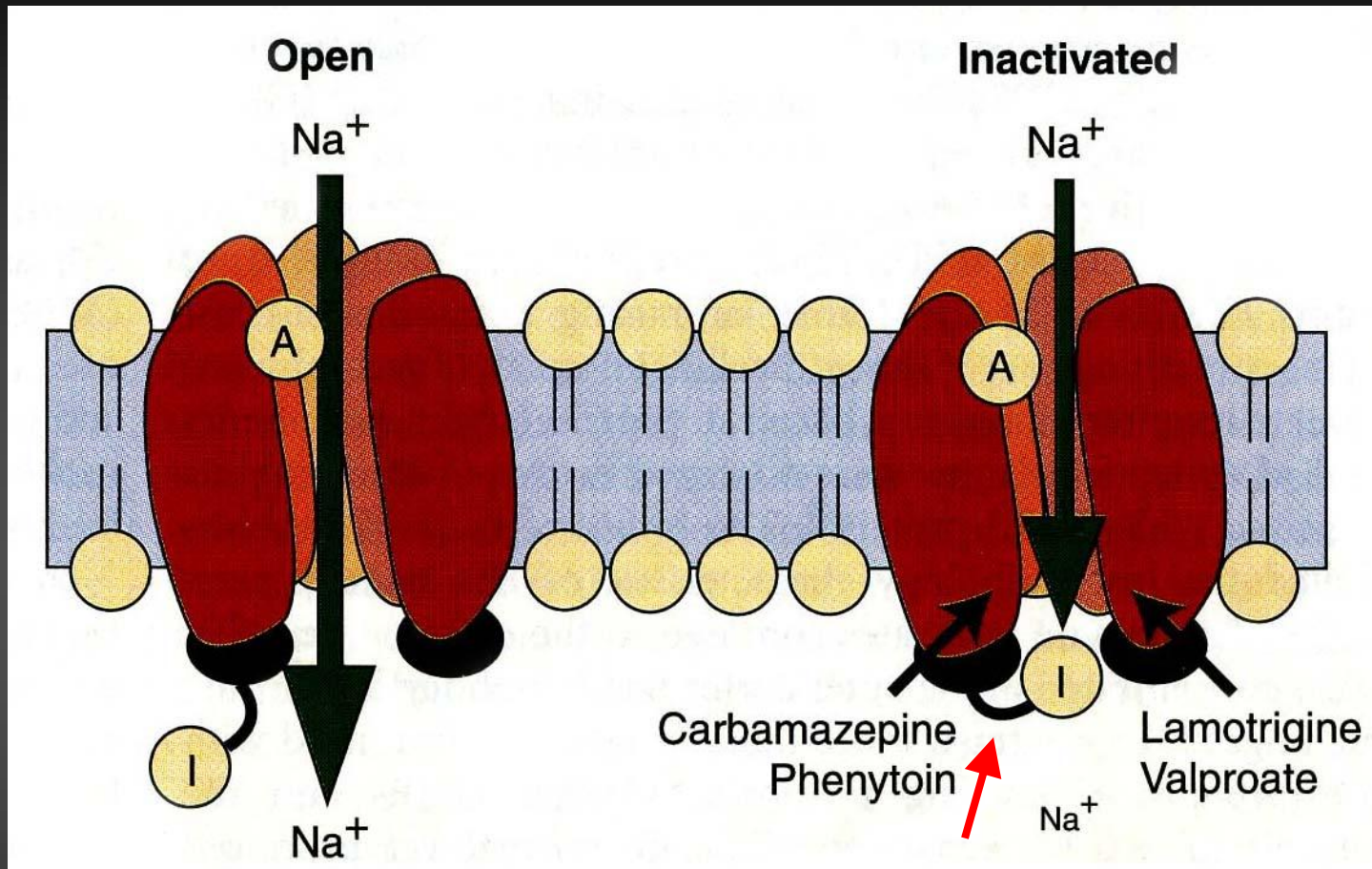
- Elementi di convergenza nella patogenesi delle epilessie genetiche e lesionali:
 - alterazioni nelle proprietà intrinseche del neurone: canali Na^+ , K^+ .
 - sbilanciamento dell'equilibrio fra segnali inibitori (GABA) ed eccitatori (glutammato).

2- Bersagli terapeutici

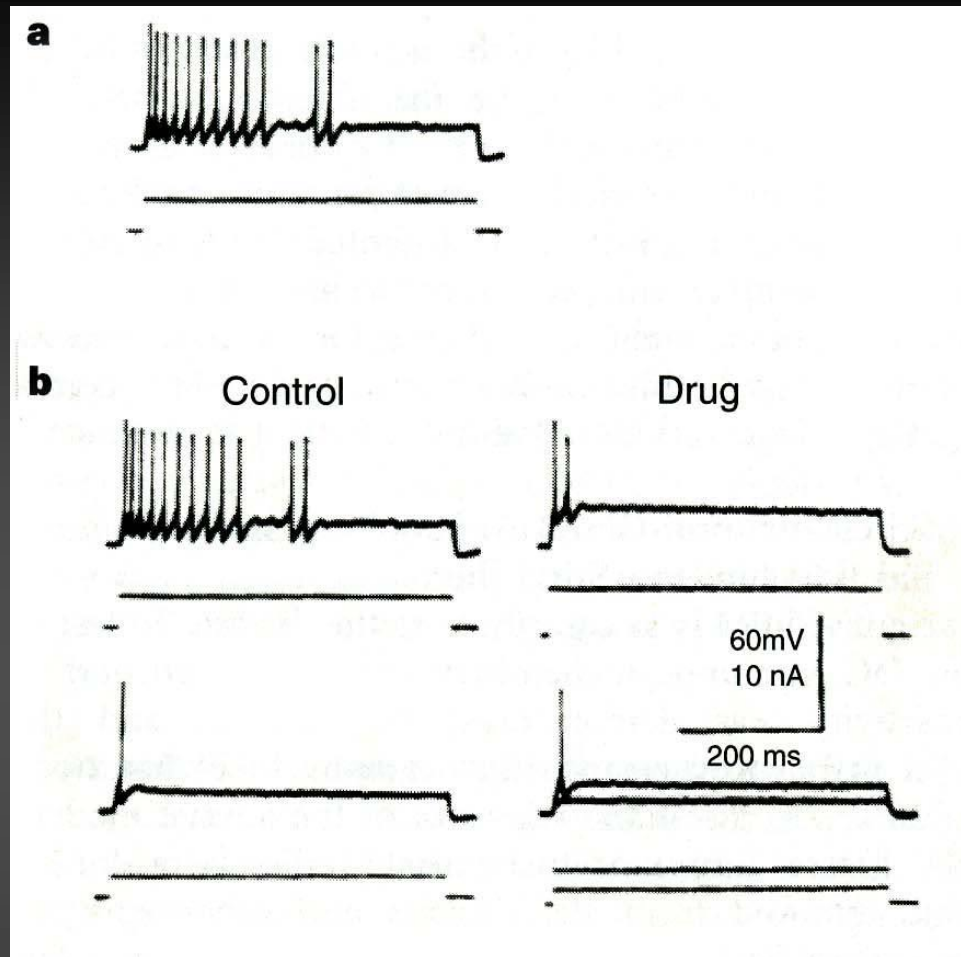
Un primo bersaglio: il **canale del sodio**.



crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate

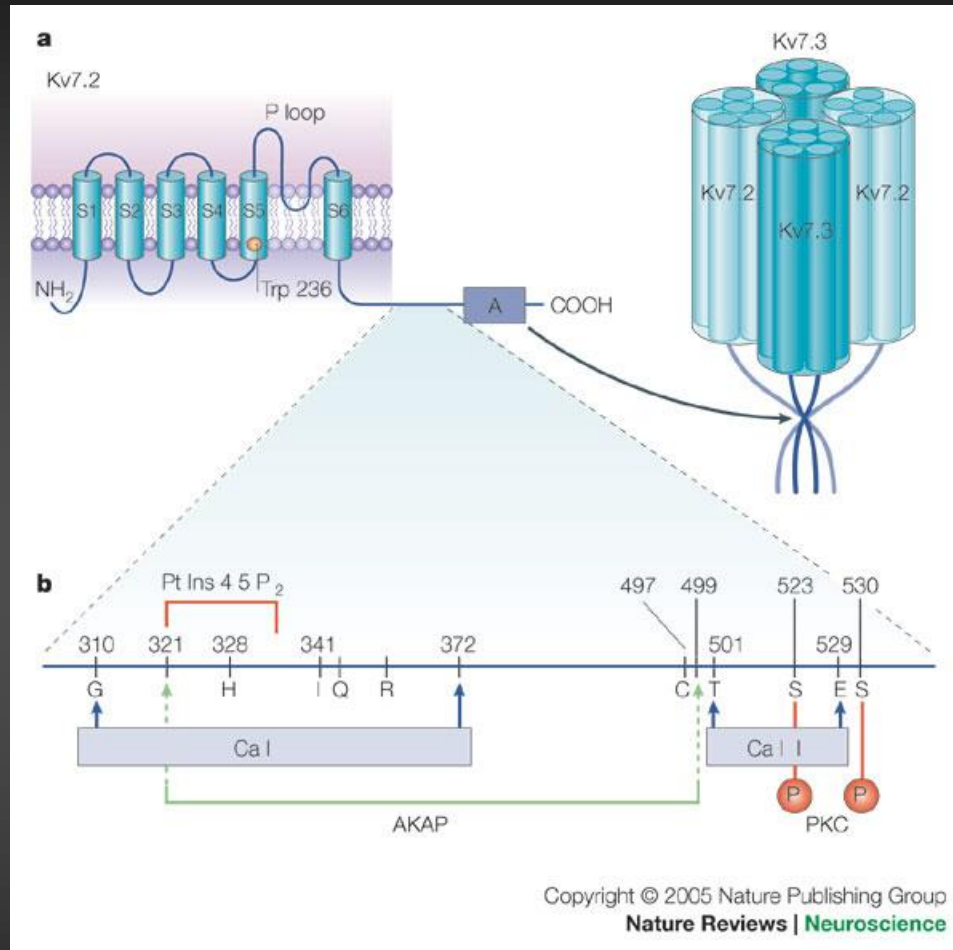


Alcuni antiepilettici prolungano l'inattivazione dei canali per il sodio, riducendo la capacità dei neuroni di scaricare ad alta frequenza.



Molti antiepilettici (**FENITOINA, CARBAMAZEPINA, OXCARBAZEPINA, LAMOTRIGINA, VALPROATO, FELBAMATO, TOPIRAMATO, ZONISAMIDE, LACOSAMIDE, RUFINAMIDE, ESLICARBAZEPINA**) prolungano l'inattivazione dei canali per il sodio, riducendo la capacità dei neuroni di scaricare ad alta frequenza.

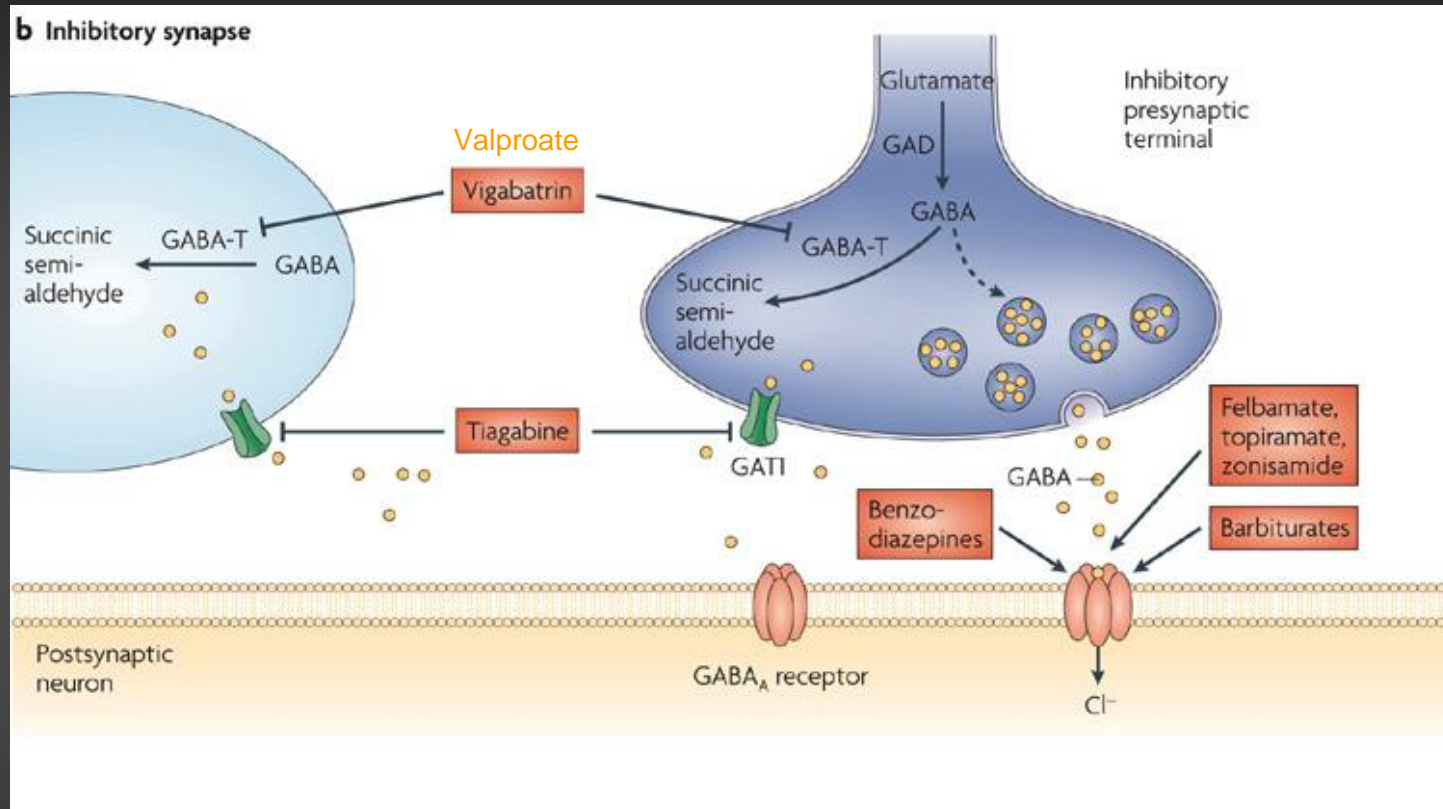
Secondo bersaglio: il **canale del potassio**.



La **RETIGABINA** è un *potassium channel opener* (canale del potassio neuronale Kv7).

crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate

Un terzo bersaglio: la **sinapsi GABAergica**.



Bialer & White, 2010

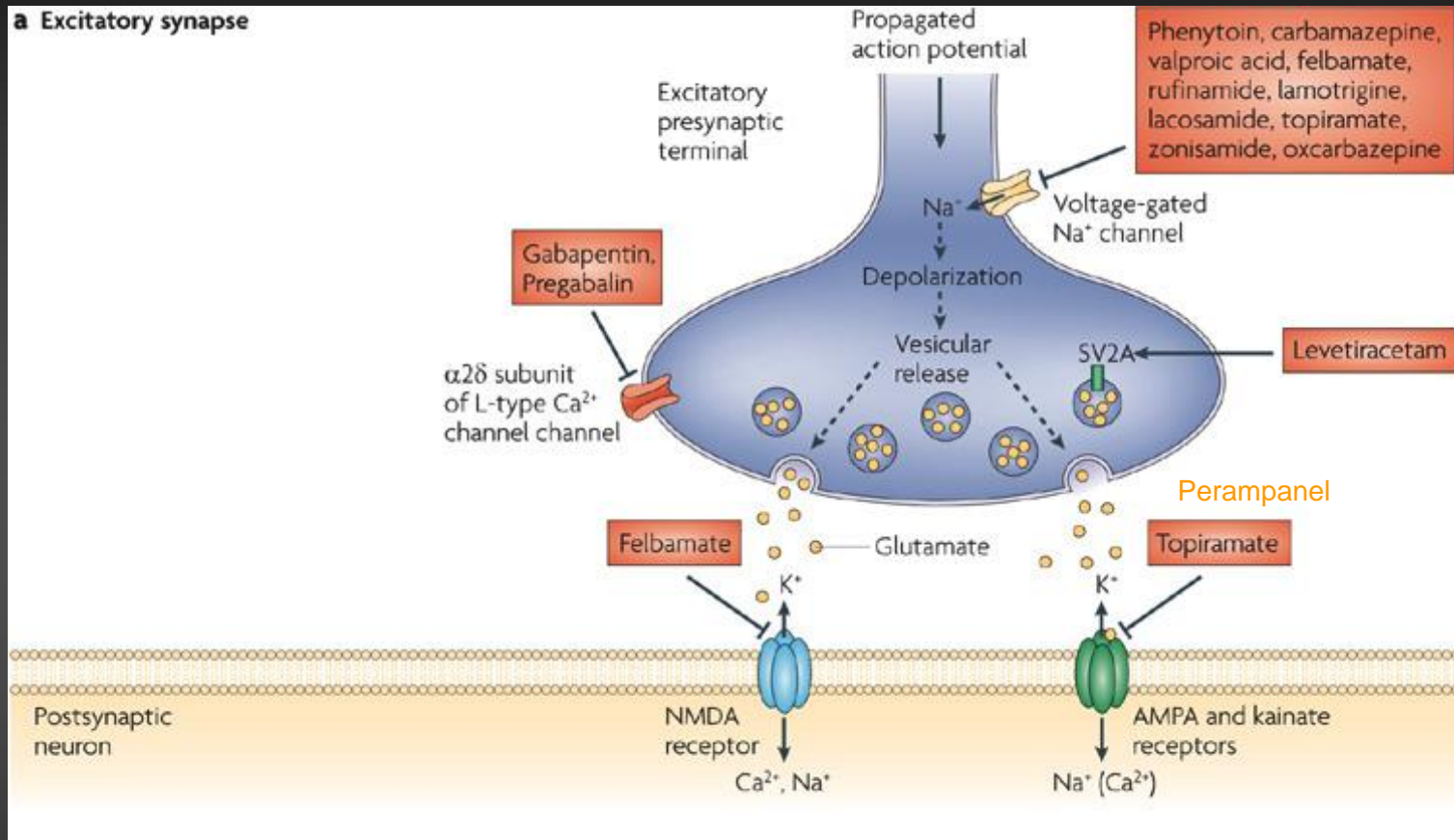
Alcuni antiepilettici amplificano il segnale GABA, con meccanismi diversi.

crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate

Un terzo bersaglio: la **sinapsi GABAergica**.

- **BARBITURICI** e **BENZODIAZEPINE** aumentano il segnale GABA sul recettore GABA_A.
- La **TIAGABINA** inibisce la ricaptazione del GABA in neuroni e cellule gliali.
- Il **VIGABATRIN** ed il **VALPROATO** inibiscono la GABA transaminasi.

Quarto bersaglio: la **sinapsi glutammatergica**.



Bialer & White, 2010

Altri antiepilettici sembrano ridurre il segnale glutammatergico.

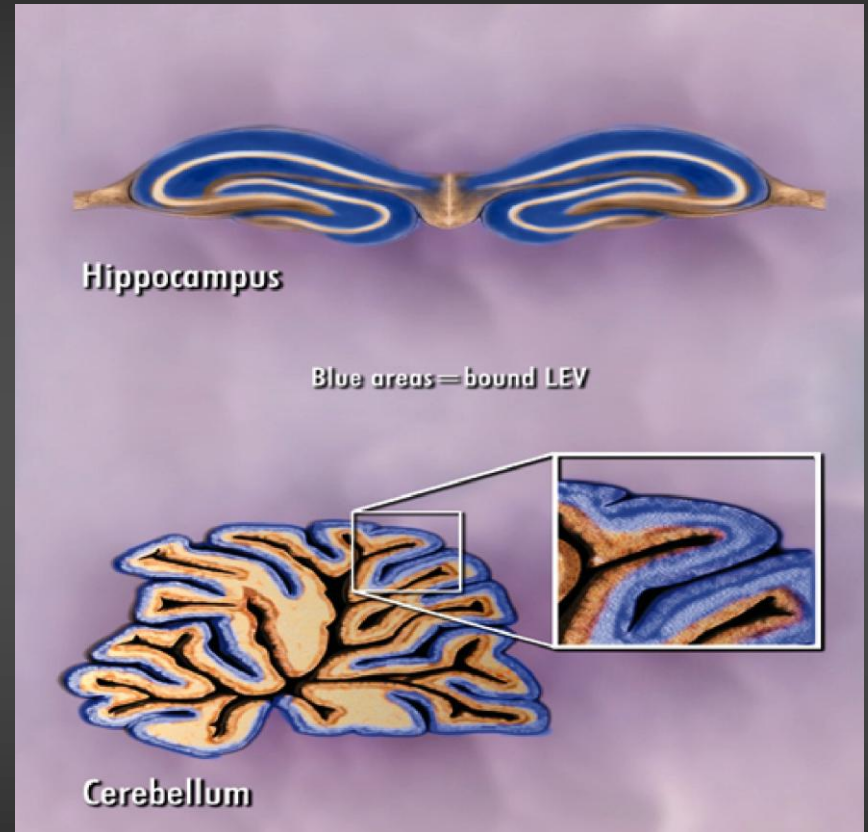
crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate

Quarto bersaglio: la **sinapsi glutammatergica**.

- Il **GABAPENTIN** inibisce il rilascio di glutammato (per interazione con la subunità $\alpha 2\delta$ del canale del Ca^{2+} di tipo L e inibizione delle correnti del Ca^{2+} ?), senza avere effetti sui recettori GABA.
- Il **FELBAMATO** inibisce le risposte eccitatorie (e potenzia le risposte inibitorie mediate dal GABA).
- Il **TOPIRAMATO** riduce l'attivazione dei recettori glutammatergici (e riduce la velocità di recupero dei canali Na^+ dall'inattivazione, e potenzia l'attività GABAergica).
- Il **PERAMPANEL** è un antagonista selettivo non competitivo AMPA.

Un nuovo bersaglio: la **trasmissione sinaptica**.

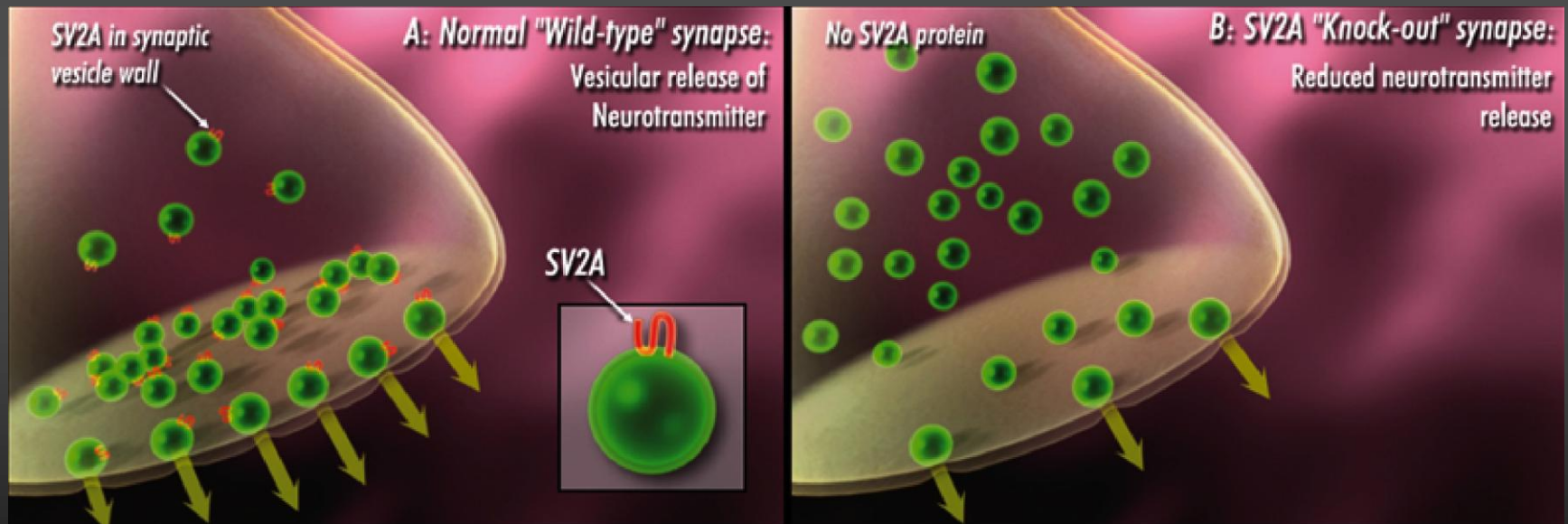
- Il **LEVETIRACETAM** lega (con elevata affinità) la proteina *synaptic vesicle 2A* (SV2A).
- SV2A è una proteina che si trova solo nelle vescicole sinaptiche, ubiquitariamente nel cervello e indipendentemente dal neurotrasmettitore.



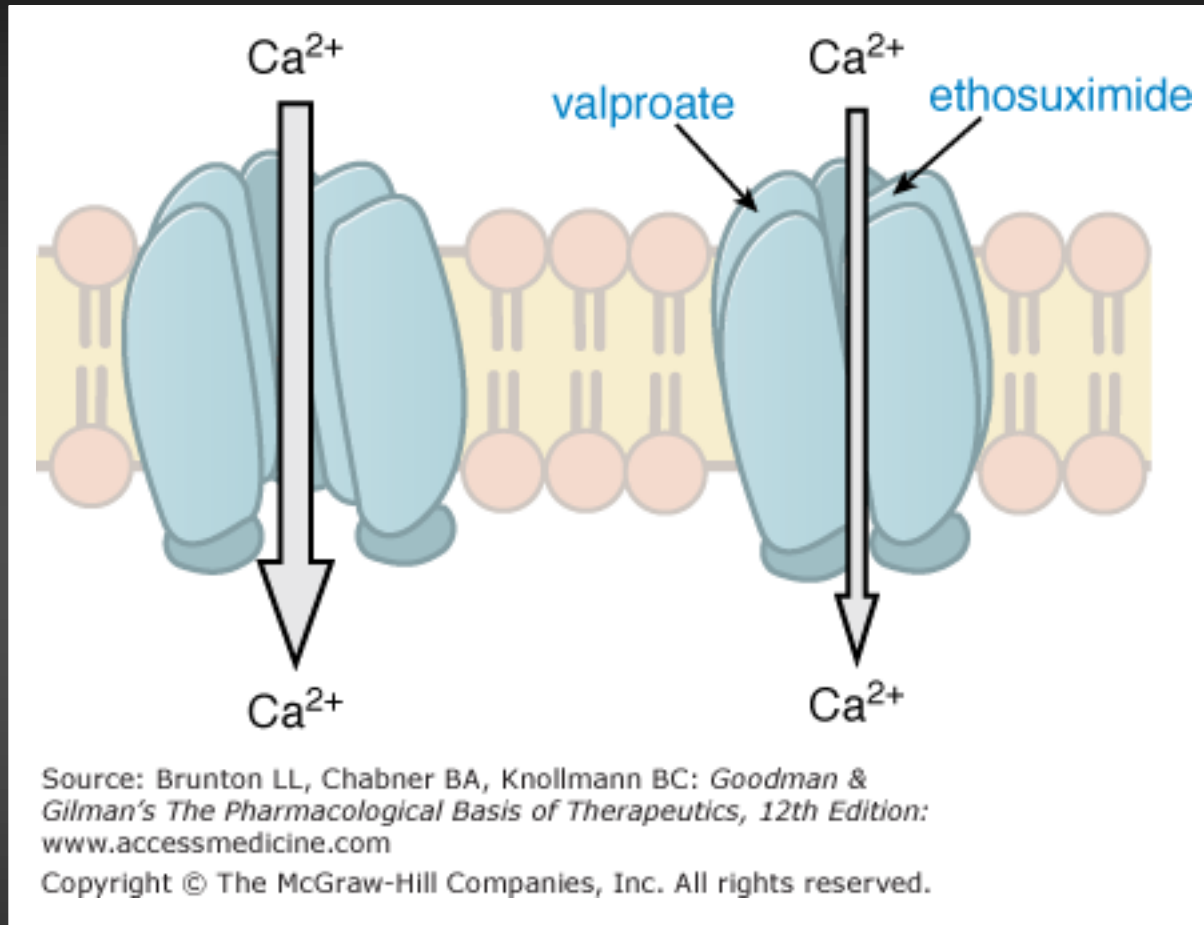
crisi parziali

Un nuovo bersaglio: la **trasmissione sinaptica**.

- La funzione di SV2A (e il meccanismo dell'effetto del levetiracetam) sono ancora incerti.
- Topi KO per SV2A hanno ridotto release di GABA e glutammato (effetto sulla probabilità di rilascio del trasmettitore?).



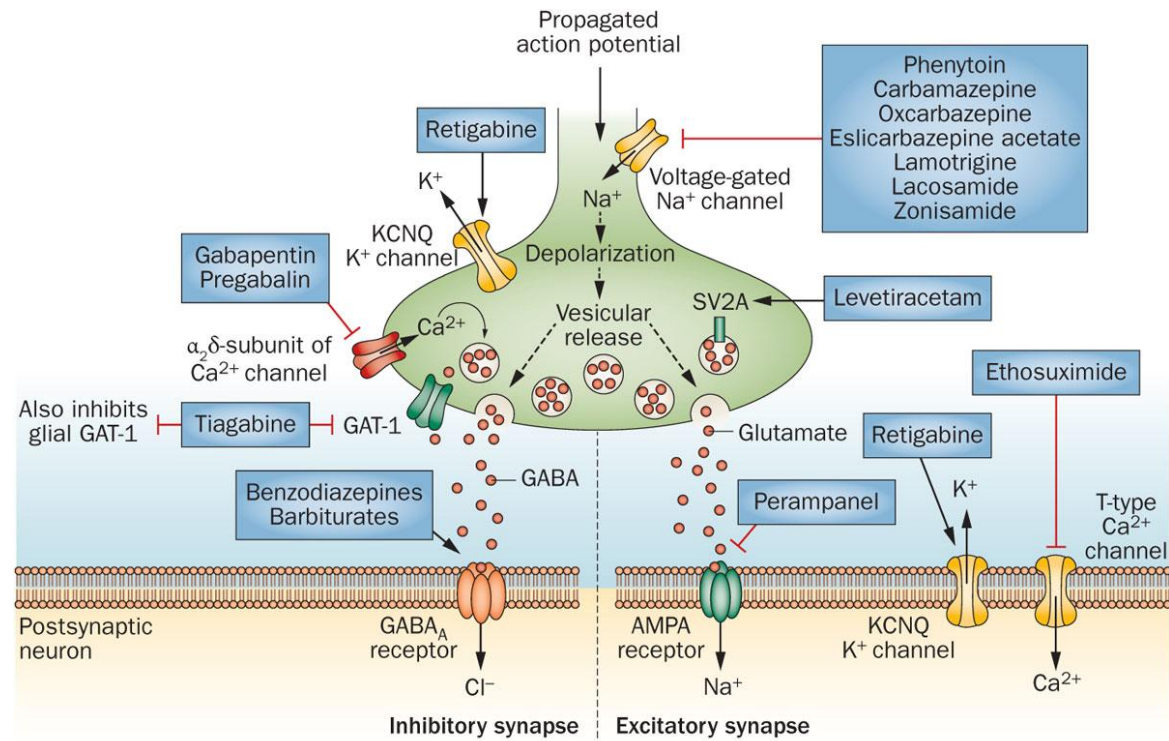
Un altro bersaglio: il **canale del calcio di tipo T**.



Antiepilettici attivi sulle crisi di piccolo male (**ETOSUCCIMIDE**, **VALPROATO**) riducono la corrente del Ca^{2+} di tipo T.

crisi di assenza

Mechanisms of action of antiepileptic drugs



Not illustrated:

- Vigabatrin → ↓ GABA degradation
- and drugs with multiple mechanisms:
- Valproate → ↑ GABA turnover, ↓ Na⁺ channels, ↓ NMDA receptors
- Topiramate → ↓ Na⁺ channels, ↓ AMPA/kainate receptors, ↑ GABA_A receptors
- Felbamate → ↓ Na⁺ channels, ↑ GABA_A receptors, ↓ NMDA receptors

Modified from Macmillan Publishers Ltd © Bialer, M. & White, H. S.
Nat. Rev. Drug Discov. **9**, 68–82 (2010)

Löscher, W. & Schmidt, D. (2012) Perampanel—new promise for refractory epilepsy?
Nat. Rev. Neurol. doi:10.1038/nrneurol.2012.222

3- Farmaci

FENITOINA (difenilidantoina)

Indicazioni

- crisi parziali
- crisi tonico cloniche generalizzate
- antinevralgico

Formulazioni

- orale

Farmacocinetica

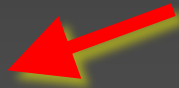
- le diverse preparazioni differiscono per biodisponibilità
- assorbimento lento dopo somministrazione orale (picco ematico a 3-12 ore)
- distribuzione uniforme
- legame all'albumina 90%
- T/2 6-24 h: eliminazione renale ed epatica

FENITOINA (difenilidantoina)

Farmacodinamica

- riduce la velocità di recupero dei canali Na^+ dall'inattivazione
- riduce il release di neurotrasmettitori

Effetti collaterali



- iperplasia gengivale (nel 20% dei casi)
- tossicità SNC per sovradosaggio:
 - sintomi cerebello-vestibolari (nistagmo, atassia, diplopia, vertigini)
 - comportamentali (iperattività, confusione, ...)
 - convulsioni (!!!)
- nausea, vomito
- induzione enzimi microsomiali epatici (osteomalacia vitamina D resistente)
- allergia

CARBAMAZEPINA

Indicazioni

- crisi parziali
- crisi tonico-cloniche generalizzate
- depressione bipolare

Formulazioni

- orale

Farmacocinetica

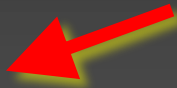
- assorbimento buono ma lento (picco plasmatico in 4-8 ore)
- legame alle proteine plasmatiche: 80%
- metaboliti attivi
- eliminazione urinaria (emivita 13-17 ore)

CARBAMAZEPINA

Farmacodinamica

- riduce la velocità di recupero dei canali Na^+ dall'inattivazione
- riduce il release di neurotrasmettitori

Effetti collaterali



- allergia (eruzioni cutanee)
- sintomatologia cerebello-vestibolare, sonnolenza, cefalea
- nausea, vomito
- ipofibrinogenemia, piastrinopenia (alte dosi)
- induzione enzimi microsomiali epatici

OXCARBAZEPINA

Effetti simili a quelli della carbamazepina, effetti collaterali meno marcati.

LAMOTRIGINA

Indicazioni

- crisi parziali e generalizzate (riduzione delle crisi del 50% nel 25% dei pazienti)
- crisi di assenza
- in associazione nella terapia della sindrome di Lennox-Gastaut

Formulazioni

- orale

Farmacocinetica

- assorbimento rapido e completo per os
- legame alle proteine 55%
- metabolismo: glucurono-coniugazione
- eliminazione renale con emivita di 24 ore

LAMOTRIGINA

Farmacodinamica

- riduce la velocità di recupero dei canali Na^+ dall'inattivazione
- riduzione del rilascio di glutammato (e di altri trasmettitori)

Effetti collaterali



- disturbi gastrointestinali: nausea, vomito
- capogiri, atassia, sonnolenza
- rash gravi e pericolosi nello 0.3% degli adulti e nello 1% dei bambini trattati (Stevens-Johnson)

FENOBARBITAL

Indicazioni

- crisi tonico-cloniche generalizzate
- crisi parziali
- convulsioni febbrili, delirium tremens

Formulazioni

- orale e parenterale

Farmacocinetica

- assorbimento completo, non rapido
- legame alle proteine plasmatiche 50%
- metabolismo a composti inattivi
- eliminazione urinaria
- emivita di 100 h

FENOBARBITAL

Farmacodinamica

- aumento del segnale GABA (azione sul recettore GABA_A)
- inibizione delle correnti Ca²⁺ e Na⁺ e riduzione del rilascio di vari trasmettitori (glutammato)

Effetti collaterali

- depressione del SNC, sedazione e alterazioni comportamentali (iperattività, perdita di concentrazione, depressione)
- sintomatologia cerebello-vestibolare
- induzione enzimi microsomiali epatici (osteomalacia)

Analoghi

PRIMIDONE: il fenobarbital è un suo metabolita attivo

VIGABATRIN

Indicazioni

- terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia parziale e secondariamente generalizzata refrattaria (riduzione delle crisi nel 50% dei pazienti)
- efficacia in monoterapia inferiore a quella della carbamazepina

Formulazioni

- orale

Farmacocinetica

- assorbimento buono ma variabile per os
- distribuzione ampia, nessun legame alle proteine plasmatiche
metabolismo assente
- eliminazione urinaria con emivita di 5-9 h

VIGABATRIN

Farmacodinamica



- inibizione irreversibile della GABA transaminasi

Effetti collaterali



- psichiatrici: depressione e psicosi (rare)
- degenerazione mielinica (nell'animale)
- mal di testa, vertigini, atassia, insonnia (< 10%)
- nausea, vomito, costipazione (2-5%)
- difetti del campo visivo

TIAGABINA

Indicazioni

- terapia aggiuntiva in pazienti con crisi parziali

Formulazioni

- orale

Farmacodinamica

- inibisce la ricaptazione di GABA da neuroni e glia

Effetti collaterali

- disturbi gastrointestinali
- confusione mentale, difficoltà di concentrazione e apprendimento
- sonnolenza, nervosismo, tremori, capogiri

GABAPENTIN

Indicazioni

- terapia aggiuntiva di adulti e bambini con crisi parziali e secondariamente generalizzate refrattarie (riduzione delle crisi del 27% dei casi)
- monoterapia?

Formulazioni

- orale

Farmacocinetica

- ben assorbito per os
- metabolismo assente
- distribuzione ampia
- eliminazione urinaria con emivita di 5-9 h

GABAPENTIN

Farmacodinamica



- nessun effetto sui recettori GABA
- modifica la conduttanza al Ca^{2+}
- diminuzione del rilascio di glutammato (?)

Effetti collaterali



- lievi e transitori
- irritabilità, difficoltà di concentrazione e apprendimento
- aumento ponderale
- sintomi vestibolari

FELBAMATO

Indicazioni

- da solo o in associazione per crisi parziali e secondariamente generalizzate
- in associazione nei bambini affetti da sindrome di Lennox-Gastaut

Farmacodinamica

- inibisce le risposte eccitatorie
- potenzia le risposte inibitorie mediate dal GABA

Effetti collaterali

- anemia aplastica (1:2000–1:5000) !!!
- insufficienza epatica acuta

TOPIRAMATO

Indicazioni

- crisi parziali
- efficace sulle crisi toniche e atoniche

Formulazioni

- orale

Farmacocinetica

- picco ematico in 2 h con emivita di 19-25h

TOPIRAMATO

Farmacodinamica



- riduce la velocità di recupero dei canali Na^+ dall'inattivazione
- potenzia l'attività GABAergica
- riduce l'attivazione di alcuni recettori al glutammato

Effetti collaterali



- sonnolenza, capogiri, cefalea
- calo ponderale, nervosismo, parestesie, confusione mentale
- sindrome oculare (miopia acuta e glaucoma)

LEVETIRACETAM

Indicazioni

- in monoterapia o terapia aggiuntiva per adulti con crisi parziali
- mioclono post-ipossico e post-encefalitico

Farmaco-cinetica

- ben assorbito per via orale; biodisponibilità di quasi il 100%
- picco plasmatico entro 2 ore
- volume di distribuzione di 0.7 L/kg
- non significativamente metabolizzato
- escreto immodificato nelle urine per il 66%
- emivita di 6-8 ore

Precauzioni

- generalmente ben tollerato
- sonnolenza, astenia, difficoltà nella coordinazione, alterazioni comportamentali

ETOSUCCIMIDE

Indicazioni

- piccolo male

Formulazioni

- orale

Farmacocinetica

- ben assorbito per os (completo in 3 h)
- basso legame alle proteine plasmatiche
- metabolismo microsomiale epatico
- eliminazione urinaria con emivita di 30 h nei bambini e 60 h negli adulti

ETOSUCCIMIDE

Farmacodinamica

- riduce la conduttanza al Ca^{2+} (corrente tipo T) nei neuroni talamici

Effetti collaterali

- ben tollerato; sviluppo di tolleranza agli effetti collaterali
- disturbi gastrointestinali
- comportamenti psicotici (rari)
- letargia, euforia, vertigine, cefalea singhiozzo, ...
- allergia

CLONAZEPAM

Indicazioni

- crisi miocloniche e atoniche
- crisi di assenza resistenti ad altri anticomiziali

Formulazioni

- orale

Farmacocinetica

- ben assorbito con picco ematico di 1-4 h ed emivita di 24 h

CLONAZEPAM

Farmacodinamica

- aumenta l' effetto al GABA sulle conduttanze al Cl⁻ (recettori GABA_A)

Effetti collaterali

- sonnolenza, scialorrea (50% dei casi); tendono a scomparire per lo sviluppo di tolleranza

Analoghi

DIAZEPAM: utilizzato nelle crisi epilettiche subentranti (stato epilettico)

VALPROATO (acido valproico)

Indicazioni



- crisi di assenza
- crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche
- epilessia mioclonica e atonica

Formulazioni

- orale
- disponibile per uso endovenoso (USA)

Farmacocinetica

- assorbimento ottimo per os (in 1-4 h)
- legame alle proteine plasmatiche 90%
- metabolismo: glicurono-coniugazione
- eliminazione urinaria e fecale, con emivita di 10-15 h

VALPROATO

Farmacodinamica



- riduce la velocità di recupero dei canali Na^+ dall'inattivazione
- riduce la conduttanza al Ca^{2+} (correnti tipo T)
- aumenta i livelli di GABA (inibizione della GABA transaminasi)

Effetti collaterali



- ben tollerato
- disturbi gastrointestinali transitori (16%)
- effetti sulla funzionalità epatica (40%)
- epatite fulminante senza alterazione degli enzimi epatici (rara)

RETIGABINA

Farmacodinamica

- *potassium channel opener*: modulatore allosterico positivo del canale K^+ (Kv7.2-7.5)
- debole interazione con i recettori $GABA_A$ e con i canali Na^+ e Ca^{2+}

Indicazioni

- trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia, quando altre associazioni appropriate di farmaci si siano dimostrate inadeguate o non siano state tollerate

RETIGABINA

Farmaco-cinetica

- biodisponibilità per via orale: 60% (metabolismo di primo passaggio)
- assorbimento rapido, con il picco di concentrazione plasmatica entro 1-2 ore
- legame alle proteine plasmatiche: 80%
- ampiamente metabolizzata (idrolisi/acetilazione e glucuronidazione). L'N-acetil derivato è un metabolita con deboli effetti farmacologici. Non è metabolizzata dal sistema P450
- T/2 della retigabina e del suo metabolita: 8-10 ore
- eliminazione principalmente per via renale

RETIGABINA

Effetti avversi

Adverse events occurring in $\geq 10\%$ of patients in RESTORE 1 and 2.*^{8,9}

Event	RESTORE 2 ⁸			RESTORE 1 ⁹	
	Placebo (n = 179)	RTG 600 mg/day (n = 181)	RTG 900 mg/day (n = 178)	Placebo (n = 152)	RTG 1200 mg/day (n = 153)
Central nervous system					
Dizziness	6.7	17.1	26.4	13.8	40.5
Somnolence	10.1	14.4	26.4	17.8	31.4
Fatigue	2.8	17.1	15.2	7.9	15.7
Confusional state	0	1.7	5.1	2.0	14.4
Headache	14.5	11.0	17.4	18.4	12.4
Dysarthria	0	5.0	1.7	2.0	12.4
Ataxia	NR	NR	NR	3.9	11.8
Vision blurred	1.7	0.6	5.1	2.6	11.8
Tremor	2.2	1.7	9.0	3.9	11.1
Gastrointestinal					
Nausea	3.9	6.1	6.7	6.6	10.5
Urinary tract					
Urinary tract infection	NR	NR	NR	8.6	11.8

Note: *Data presented as percentage of patients in safety population.

Abbreviations: RESTORE, Retigabine Efficacy and Safety Trials for Partial Onset Epilepsy; RTG, Retigabine; NR, not reported in RESTORE 2 because $< 5\%$.

RETIGABINA

Effetti avversi

- per trattamenti prolungati: colorazione blu della pelle (unghie e labbra) e alterazioni dei pigmenti retinici → controlli oculistici periodici (reversibilità?)



- prolungamento dell'intervallo QT → attenzione ai pazienti cardiopatici e monitoraggio ECG

PERAMPANEL

Farmacodinamica

- antagonista selettivo non competitivo dei recettori AMPA
- non inibisce la trasmissione glutammatergica mediata da recettori NMDA o kainato

Indicazioni

- trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti affetti da epilessia di età pari o superiore a 12 anni
- non attivo sulle crisi di assenza (in modelli animali)

PERAMPANEL

Farmacocinetica

- dopo somministrazione per os, assorbimento rapido e quasi completo
- contenuto metabolismo di primo passaggio
- legame alle proteine plasmatiche: 95%
- ossidazione da CYP3A e glucuronidazione; metaboliti inattivi
- non induce i CYP
- T/2 105 ore
- escrezione: 30% con urine, 70% con feci

Adverse effects and safety profile of perampanel: A review of pooled data

Fergus Rugg-Gunn

Epilepsia, 55(Suppl.1):13–15, 2014

Table 1. All TEAEs occurring in $\geq 5\%$ of subjects in pooled 304, 305, & 306

	Placebo (N = 442)	Perampanel			
		2 mg (N = 180)	4 mg (N = 172)	8 mg (N = 431)	12 mg (N = 255)
Subjects with any TEAE, %	66.5	61.7	64.5	81.2	89.0
Dizziness, %	9.0	10.0	16.3	31.8	42.7
Somnolence, %	7.2	12.2	9.3	15.5	17.6
Headache, %	11.3	8.9	11.0	11.4	13.3
Fatigue, %	4.8	4.4	7.6	8.4	12.2
Irritability, %	2.9	3.9	4.1	6.7	11.8
Fall, %	3.4	1.1	1.7	5.1	10.2
Nausea, %	4.5	2.2	2.9	5.8	7.8
Nasopharyngitis, %	4.1	3.9	5.2	5.3	4.3
Upper respiratory tract infection, %	2.7	6.1	3.5	3.2	3.9
Ataxia, %	0.0	0.0	0.6	3.2	8.2
Balance disorder, %	0.5	0.0	0.0	5.1	3.1

TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event

4- Terapia

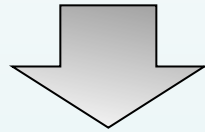
Co-morbidities

Seizure types

Focal onset

Generalized onset

Unknown onset



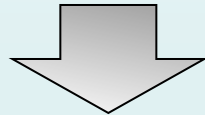
Epilepsy types

Focal

Generalized

Combined Generalized & Focal

Unknown



Epilepsy Syndromes

Etiology

Structural

Genetic

Infectious

Metabolic

Immune

Unknown

ALCUNI PROBLEMI DELLA TERAPIA CON ANTIEPILETTICI

MONOTERAPIA O POLITERAPIA

SCELTA DEL DOSAGGIO

- DOSAGGIO INIZIALE
- FRAZIONAMENTO DELLE DOSI
- INTERAZIONE FRA ANTIEPILETTICI
- MONITORAGGIO DEI LIVELLI PLASMATICI

TRATTAMENTO DELLE CO-MORBIDITÀ

TERAPIA IN GRAVIDANZA

- L'esposizione fetale a fenitoina, carbamazepina, valproato, fenobarbital e altri anticomiziali di più vecchia generazione è stata associata ad anomalie congenite, quali labiopalatoschisi, spina bifida (ac. valproico), alterazioni cardiache e difetti del tubo neurale.
- Elevate concentrazioni plasmatiche, o multiterapia, aumentano il rischio di malformazioni.
- I farmaci più recenti non sono teratogeni sugli animali.

DURATA DELLA TERAPIA

- La sospensione della terapia dopo 2 anni senza crisi comporta ricomparsa della crisi in 1/3 dei pazienti.
- Linee-guida?

5- Questioni aperte

Osservazioni

- Effetti anti-crisi: sono tutti **sintomatici**.

Osservazioni: spettro d'azione.

Table 1. Anticonvulsant spectrum of AEDs in models and man

Drug	Anticonvulsant effect in rodent models			Clinical efficacy (seizure suppression)		
	MES (mice/rats)	s.c. PTZ (mice/rats)	Amygdala-kindling (rats, focal seizures)	Partial seizures	Generalized seizures	
					Convulsive	Nonconvulsive
Predominant Na ⁺ (and Ca ²⁺) channel activity						
Phenytoin	+	NE	+	+	+	NE
Carbamazepine	+	NE	+	+	+	NE
Oxcarbazepine	+	NE	+	+	+	NE
Lamotrigine	+	±	+	+	+	+
Zonisamide	+	±	+	+	+	+
Predominant Ca ²⁺ channel activity						
Ethosuximide	NE	+	NE	NE	NE	+
GABA systems						
Benzodiazepines	+	+	+	+	+	+
Vigabatrin	NE	+	+	+	+	NE
Tiagabine	NE	+	+	+	+	NE
Mixed						
Valproate	+	+	+	+	+	+
Felbamate	+	+	+	+	+	+
Topiramate	+	NE	+	+	+	+
Phenobarbital	+	+	+	+	+	±
Novel targets						
Gabapentin	±	±	+	+	+	NE
Pregabalin	+	NE	+	+	+	NE
Levetiracetam	NE	NE	+	+	+	±
Lacosamide	+	NE	+	+		
Retigabine	+	+	+	+		

NE, not effective.

Adapted from Rogawski and Löscher (2004a) and Bialer et al. (2009).

Introduction to the market of antiepileptic drugs

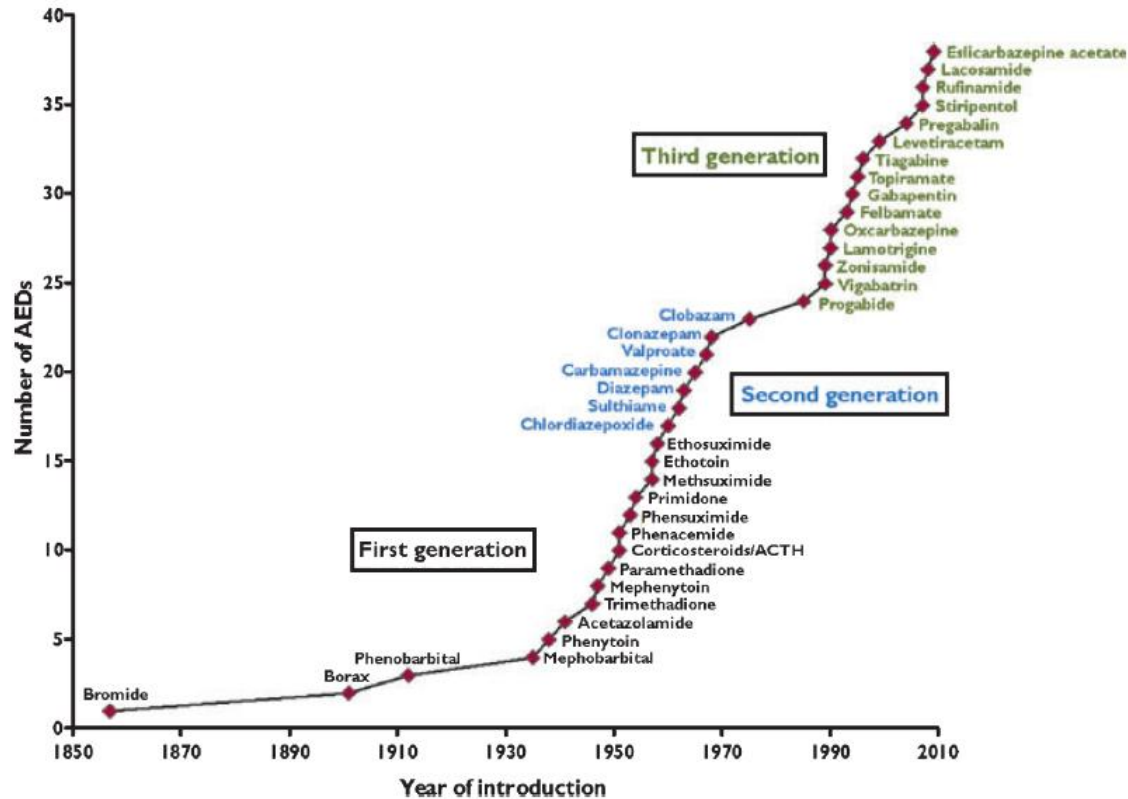
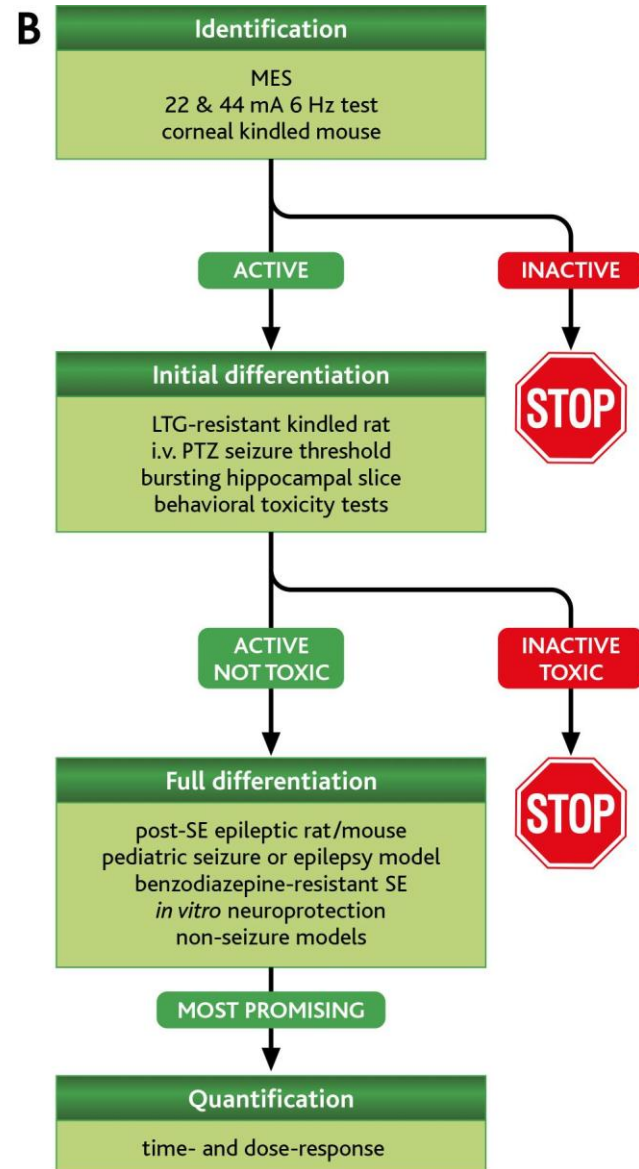
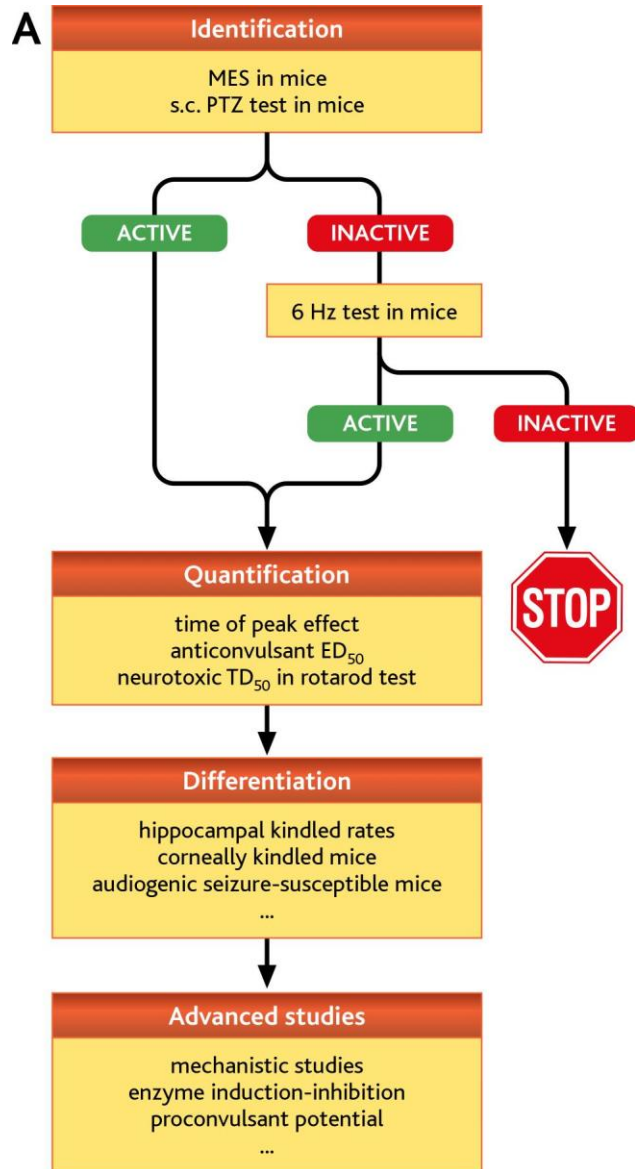


Figure 1.

Introduction of AEDs to the market from 1853 to 2009 (adapted from data by Shorvon, 2009a,b). Licensing varied from country to country. We give here the year of first licensing or the first mention of clinical use in a country of Europe, the United States, or Japan (see Shorvon, 2009a,b, for further details). We have not included all derivatives of listed AEDs or AEDs used solely for treatment of status epilepticus.

Anticonvulsant Screening Program (ASP)



Antiseizure drug screening.

(A) Classic ASP testing protocol. (B) Proposed testing protocol of the ASP based on recommendations of the working group that was assembled to review the program in 2011. The inclusion of the corneal kindled mouse at the front end provides a chronic seizure model that was missing from the original screening mechanism.

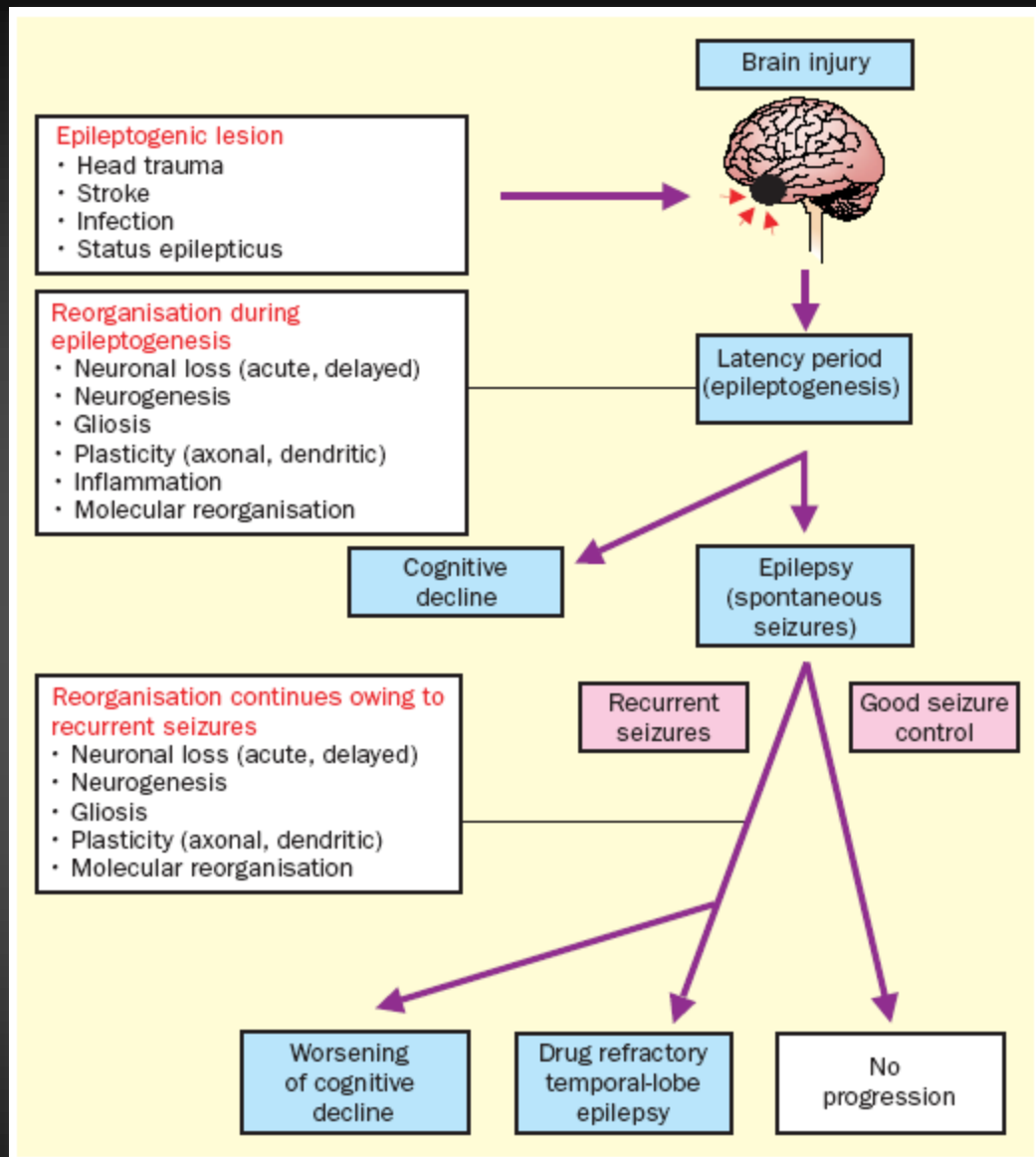
Abbreviations: LTG = lamotrigine; MES = maximal electroshock; PTZ = pentylenetetrazole; SE = status epilepticus.

New antiepileptic drugs failed to deliver Unmet medical needs in epilepsy

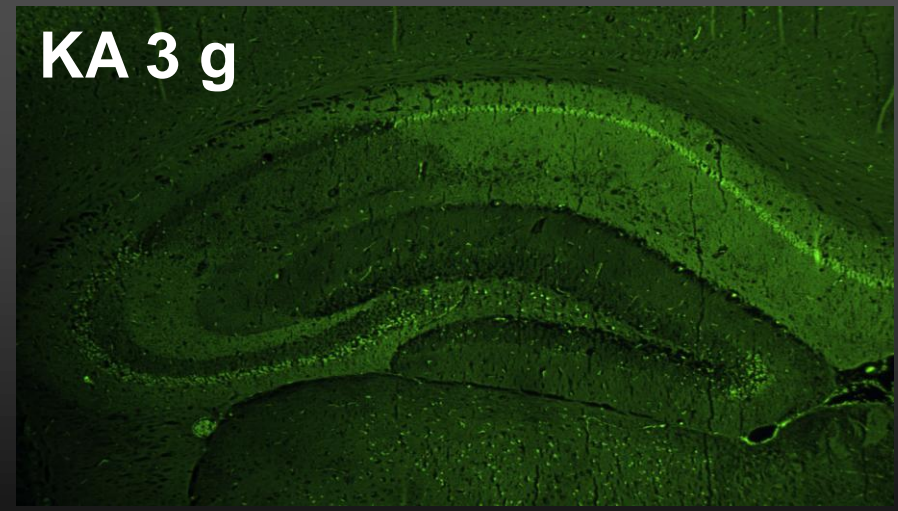
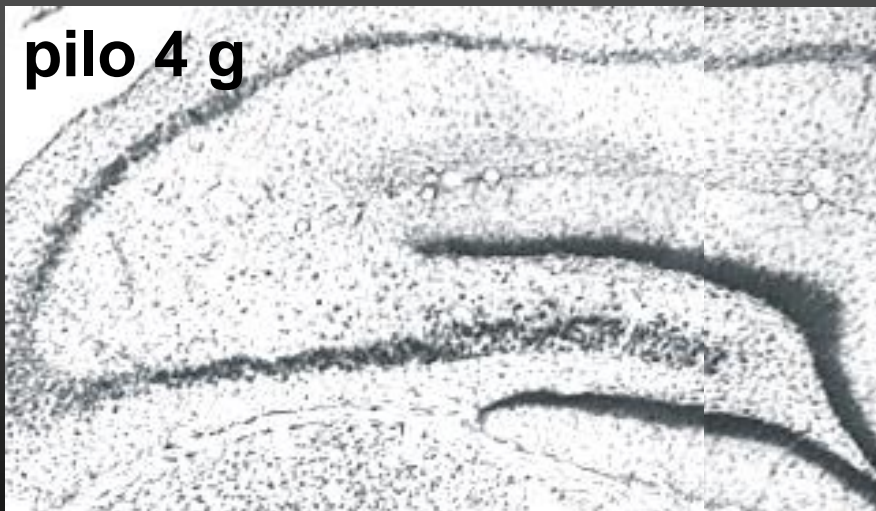
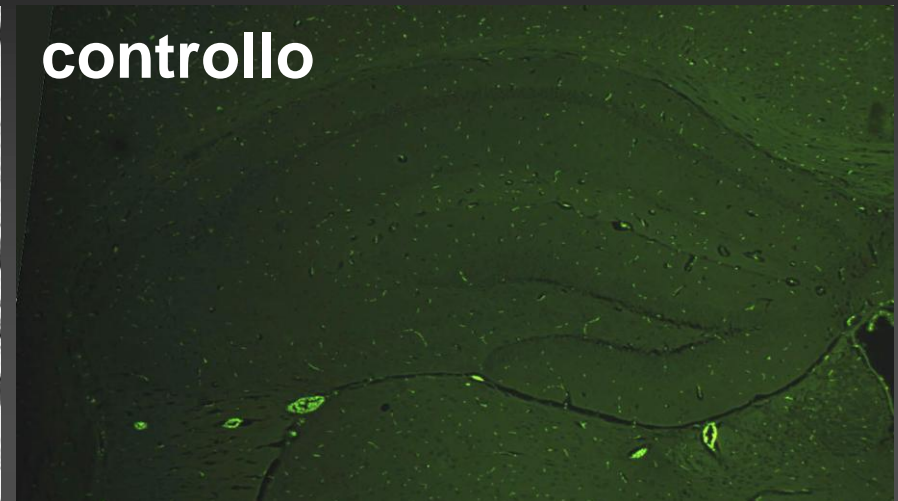
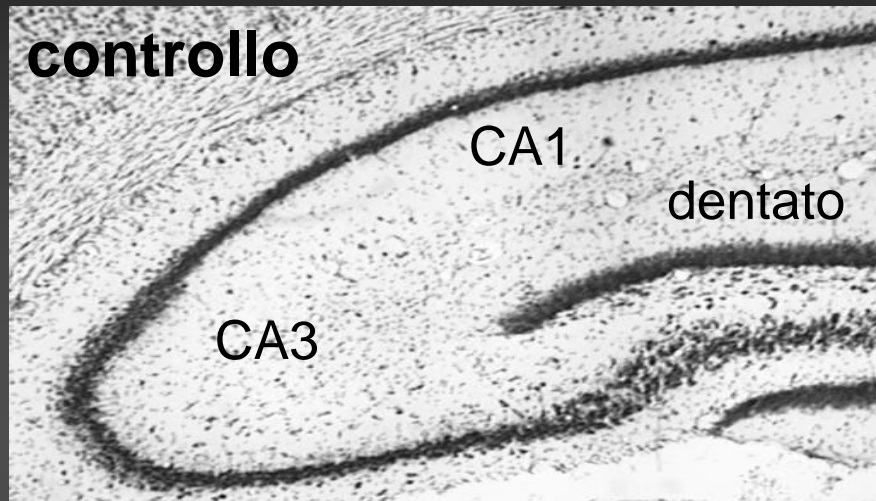
- New anti-seizure agents
 - effective in resistant patients and/or
 - with less side effects.
- Anti-epileptogenic treatments.
- Disease-modifying treatments
 - that modify the natural history of the disease (for example, arrest progression);
 - that treat co-morbidities (cognitive impairment, depression, ...);
 - that prevent major risks associated with the disease (SUDEP, ...).

la malattia: *focus* sulle lesionali

**Ictogenesi, epilettogenesi e
progressione**



Conseguenze dell'insulto epilettogeno morte neuronale

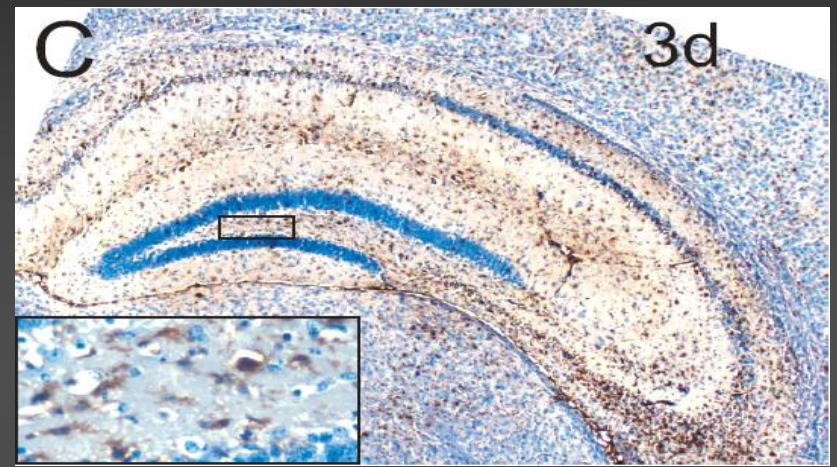
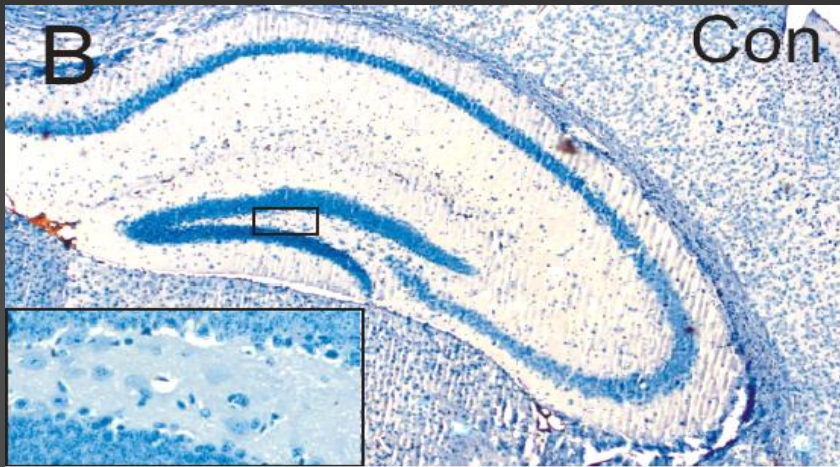


Huang et al., 2002

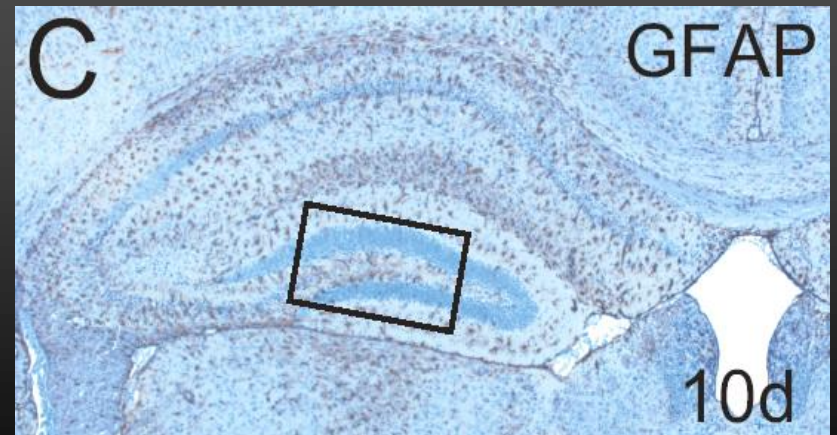
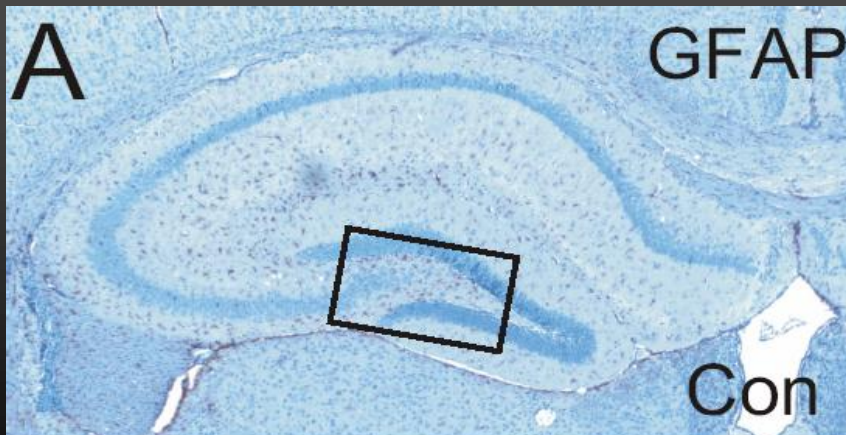
Zucchini et al., 2004

Conseguenze dell'insulto epilettogeno microgliosi and astrogliosi

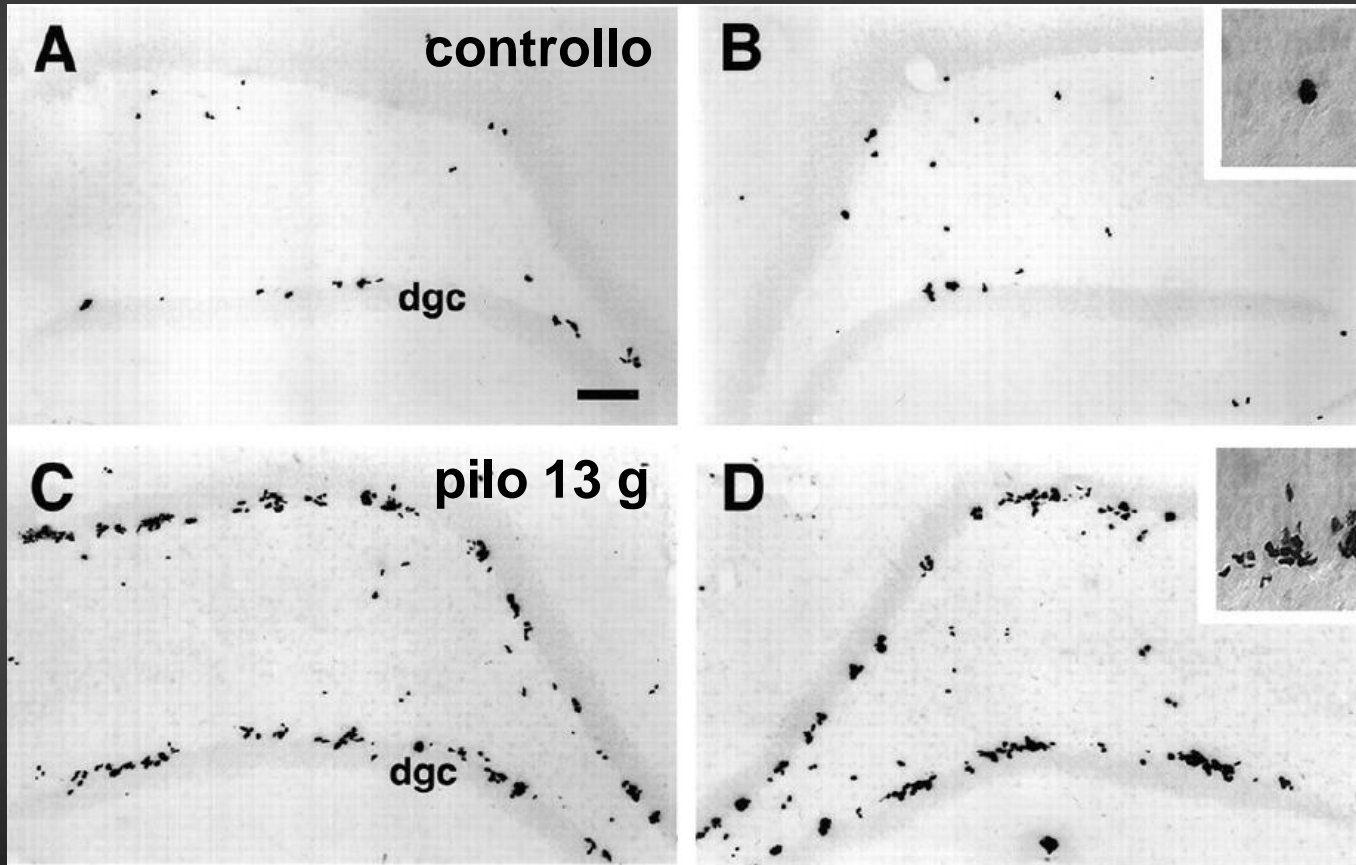
β 2-microglobulina (microglia attivata)



GFAP (astrociti attivati)

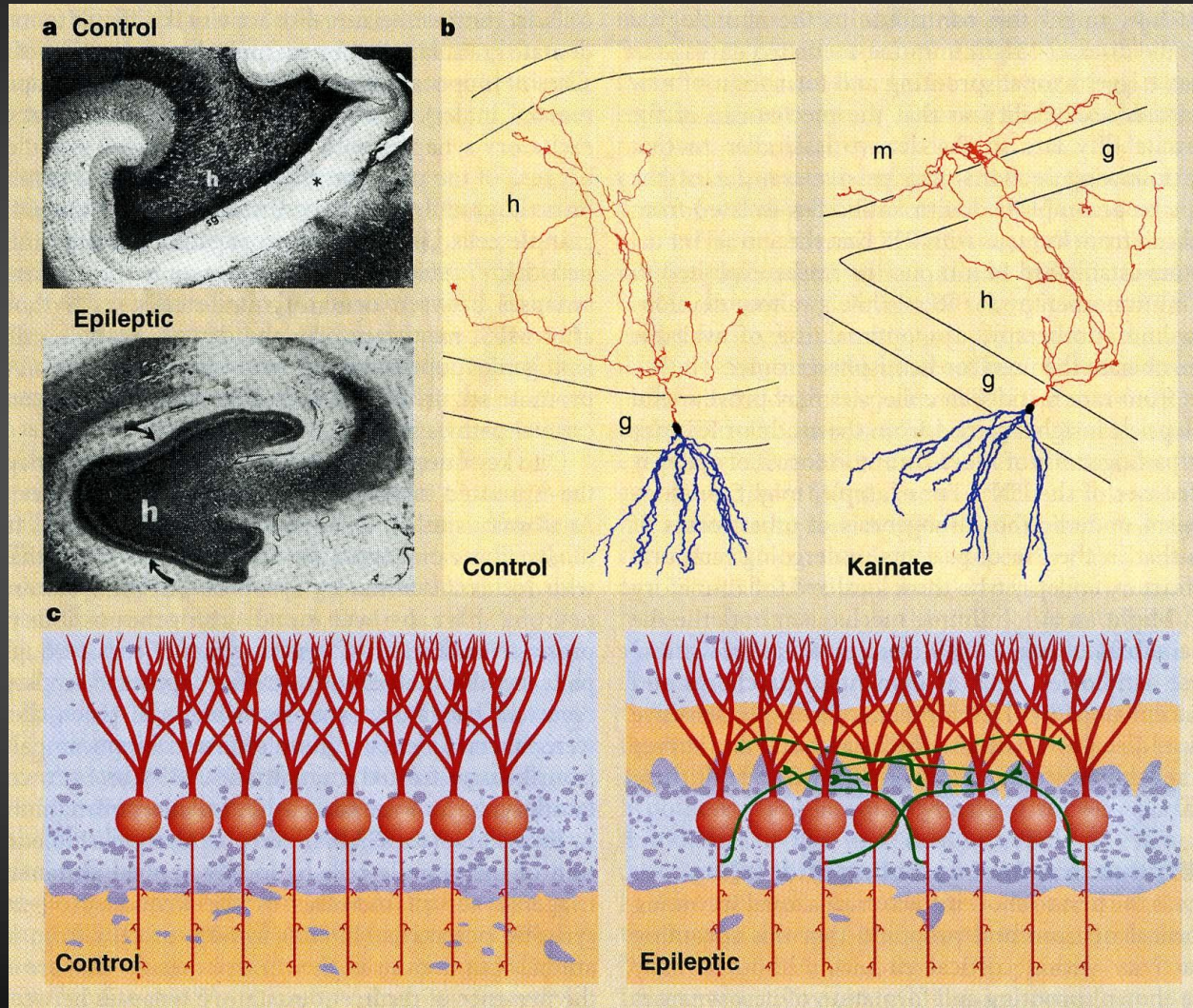


Conseguenze dell'insulto epilettogeno neurogenesi

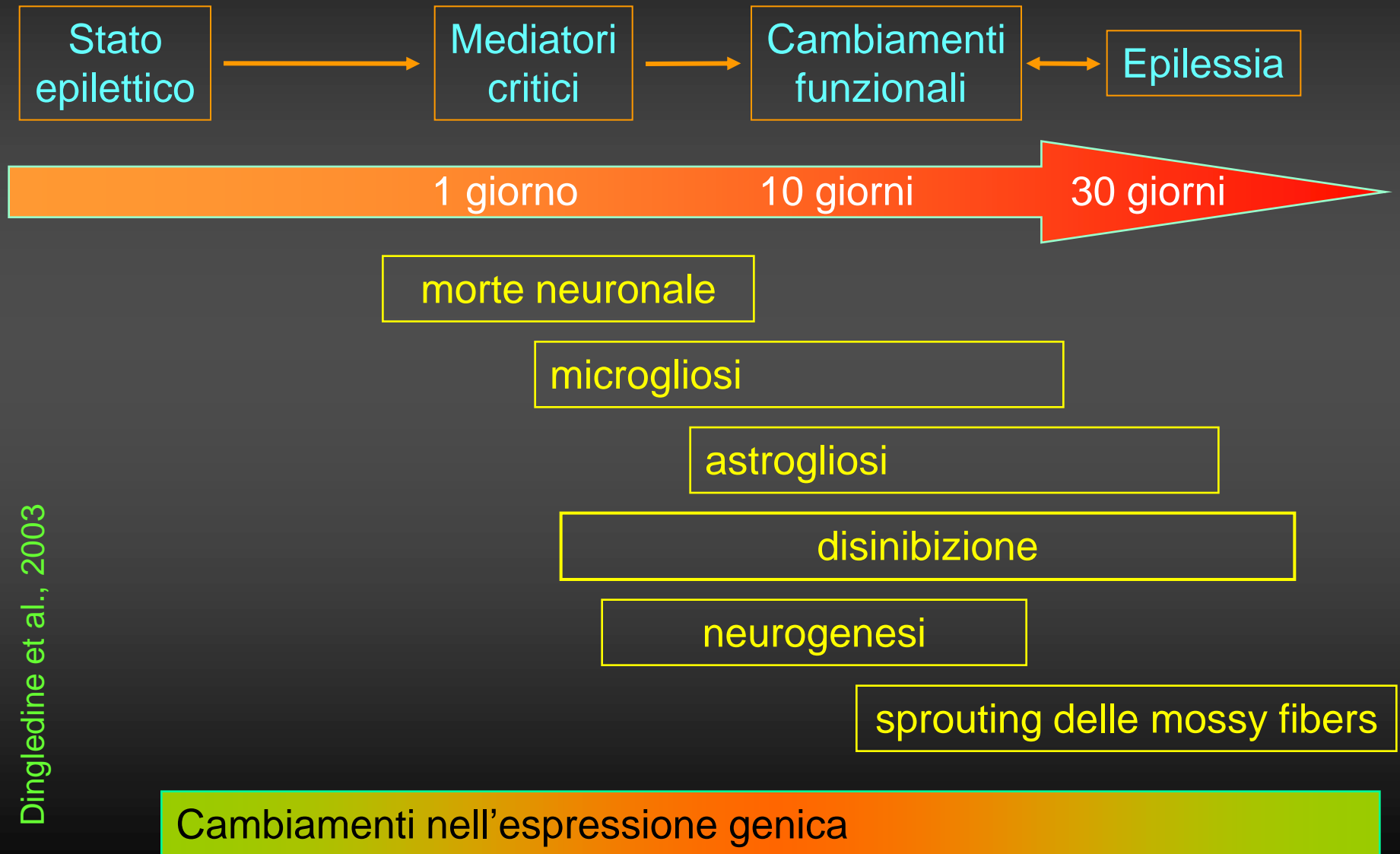


Parent et al., 1997

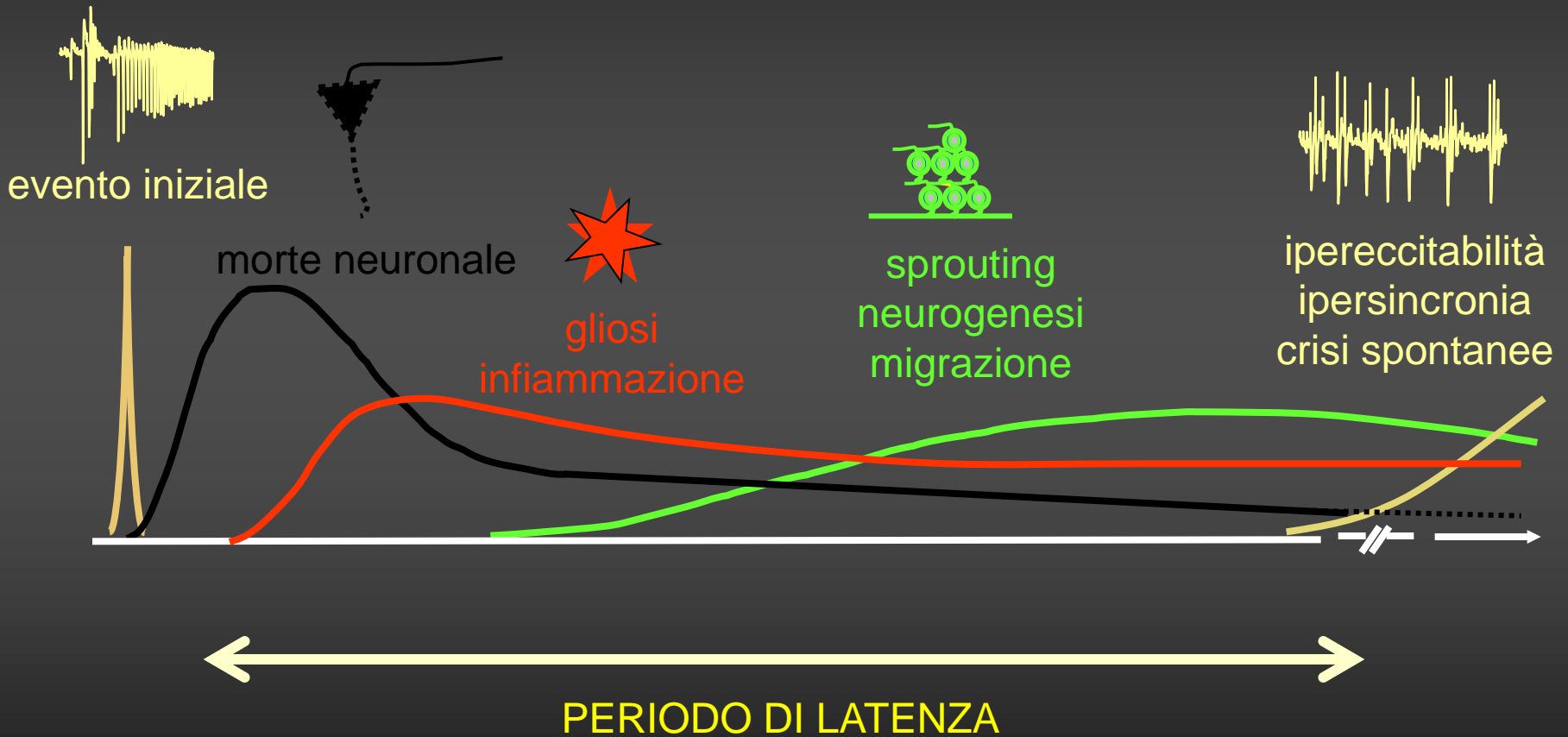
Conseguenze dell'insulto epilettogeno sprouting assonale



Fasi dell'epilettogenesi nel ratto e nel topo



Quali sono le fasi dell'epilettogenesi nell'uomo?



Questioni aperte

- **Prevenzione.** Identificazione dei fattori responsabili delle alterazioni cellulari associate ad epilettogenesi.
- **Progressione.** Si verifica sempre? Il trattamento la rallenta? Chi occorre trattare?
- **Neuroprotezione.** Quali terapie: bloccanti dei recettori glutammatergici, bloccanti dei calcio-canali, neurotrofine, cellule staminali, terapia genica?

