

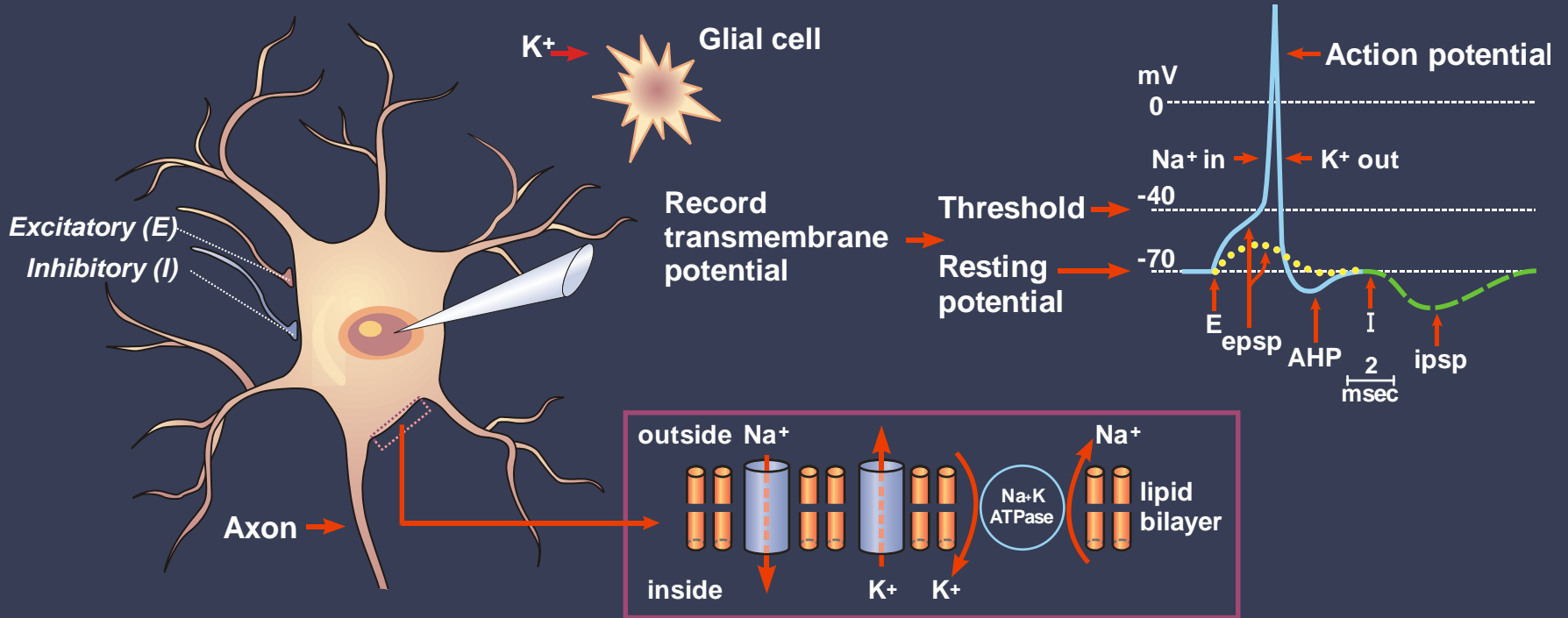
PROTIEPILEPTIČNA ZDRAVILA

Mojca Kržan

Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo,
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani



Fiziologija živčne celice



Epilepsija

- ▶ Ni specifična bolezen
- ▶ Skupina znakov in simptomov z mnogo vzroki, ki povečajo vzdraženost živčnih celic
- ▶ Posledica so nenadne in prehodne motnje delovanja možganov, ki se ponavljajo
- ▶ Simptomi: izguba zavesti, mišični krči, nenadne zaznave, na videz smiselna aktivnost



Vzroki nastanka epilepsije

- ▶ Travme
- ▶ Infekcije
- ▶ Tumorji
- ▶ Metabolne motnje
- ▶ Zastrupitve

- ▶ Migracijske motnje
- ▶ drugo



Živalski modeli

- ▶ Leptazol
- ▶ Električno draženje
- ▶ Kindling
- ▶ Kainat (sistemsko ali lokalno)
- ▶ GABA antagonisti (sistemsko, lokalno)
- ▶ pilokarpin



Mednarodna razdelitev epilepsije

▶ Generalizirani napadi

- ▶ Tonično-klonični, tonični, klonični
- ▶ Absence
- ▶ Bilateralni mioklonus
- ▶ atonični

▶ Žariščni napadi

- ▶ Preprosti
- ▶ Kompleksni
- ▶ S sekundarno generalizacijo

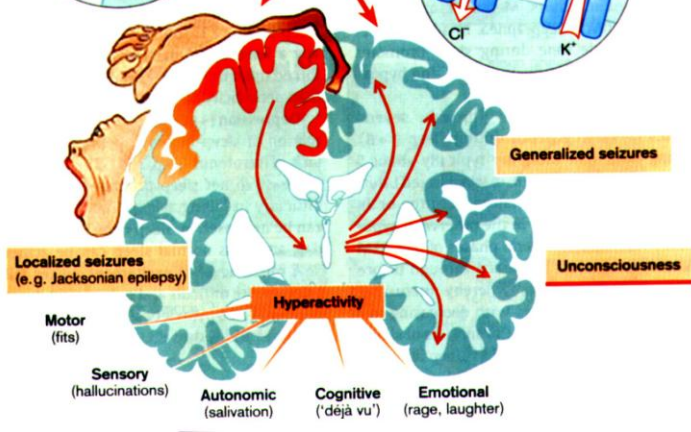
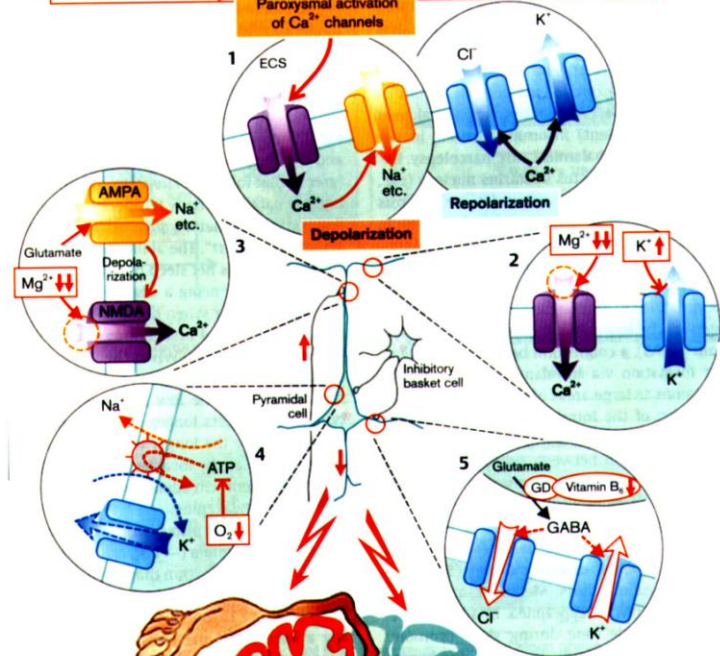
▶ Neopredeljeni napadi

www.epilepsy.org/cft



Fever
Injuries (scars)
Genetic defects
Tumors, bleeding, abscess
Poisoning (alcohol), inflammation
Cell swelling

Paroxysmal activation of Ca^{2+} channels



Mehanizmi delovanja protiepileptičnih zdravil

Več mehanizmov delovanja protiepileptičnih zdravil

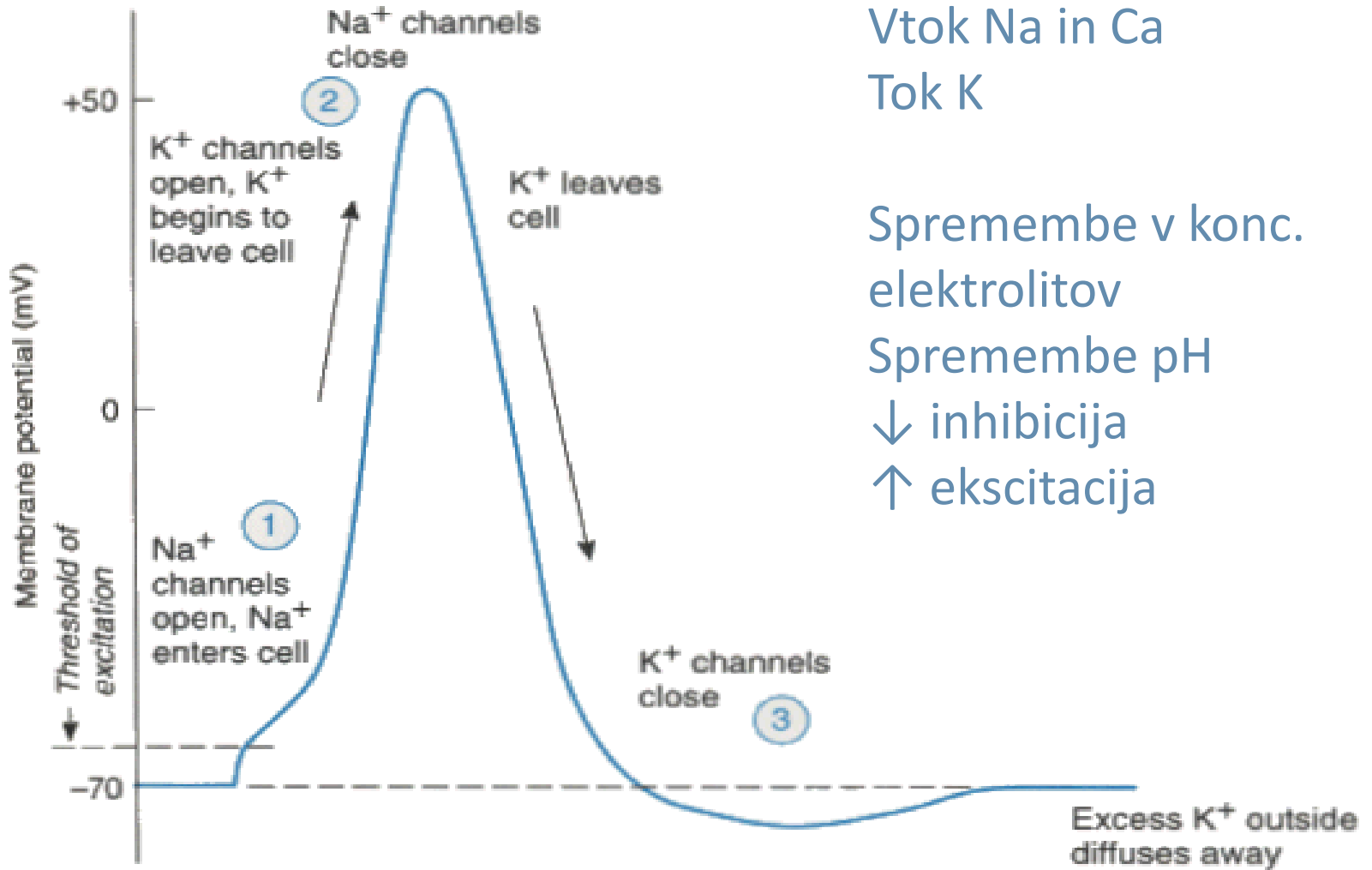
Le en mehanizem delovanja ni odgovoren za vse učinke posameznega protiepileptičnega zdravila.



Zakaj proučujemo mehanizme delovanja protiepileptičnih zdravil

- Poznavanje omogoča racionalno farmakoterapijo
- Boljše razumemo posledice medsebojnega delovanja zdravil, neželene in toksične učinke
- Bolje poznamo fiziologijo in odgovor možganov na poškodbe
- Poznavanje omogoča bolj usmerjen razvoj novih, varnejših zdravil





Vtok Na in Ca
Tok K

Spremembe v konc.
elektrolitov
Spremembe pH
↓ inhibicija
↑ ekscitacija

Mehanizem delovanja PEZ

- ▶ Povečano delovanje GABA-e
- ▶ Inhibicija Na⁺ kanalov
- ▶ Inhibicija T-tipa Ca²⁺ kanalov
- ▶ Inhibicija receptorjev za glutamat
- ▶ Inhibicija encima karboanhidraze
- ▶ drugo



Mehanizem delovanja PEZ

- ▶ Povečano delovanje GABA-e

karbamazepin, valproat, fenobarbiton,
benzodiazepini, felbamat, gabapentin,
levetiracetam, tiagabin, topiramamat, vigabatrin



Mehanizem delovanja PEZ

- ▶ Blokada natrijevih kanalov

karbamazepin, fenitoin, valproat, felbamat,
lamotrigin, topiramamat, zonisamide



Mehanizem delovanja PEZ

- ▶ Blokada kalcijevih kanalov

karbamazepin (L), fenitoin (T), valproat (T),
etosukcimid (T), levetiracetam (L, N, T), topiramamat
(L), zonisamide (T)



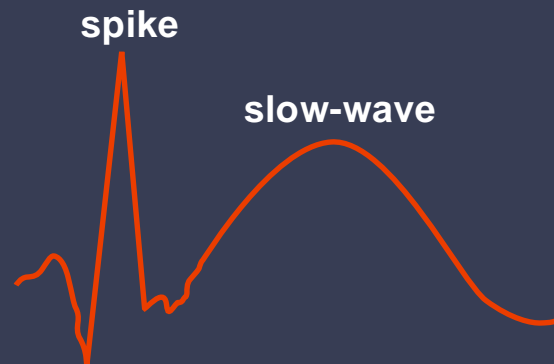
Selektivna PEZ

- ▶ Etosukcimid – blokada T tipa kalcijevih kanalov
- ▶ Tiagabin – poveča delovanje GABA-e
- ▶ Vigabatrin – inhibira GAT

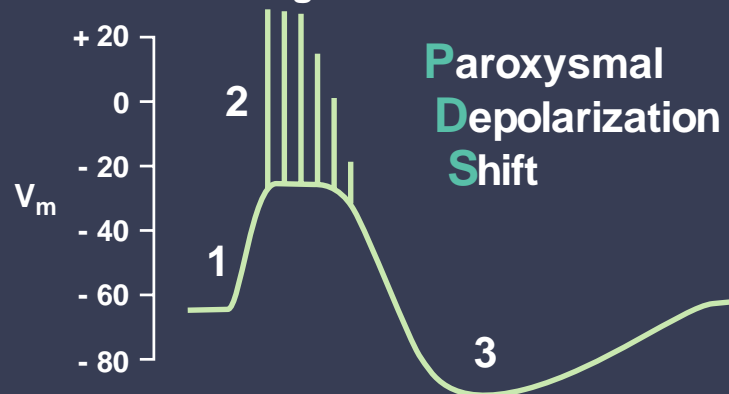


The Paroxysmal Depolarization Shift (PDS)

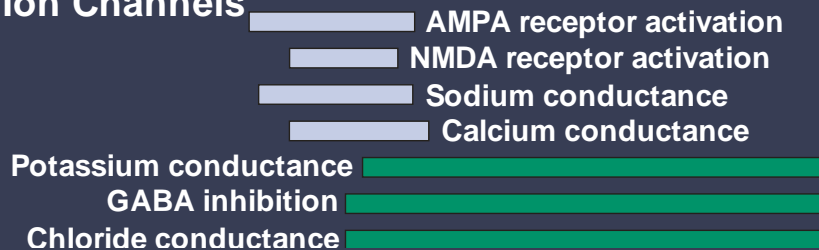
A. EEG



B. Intracellular Recording



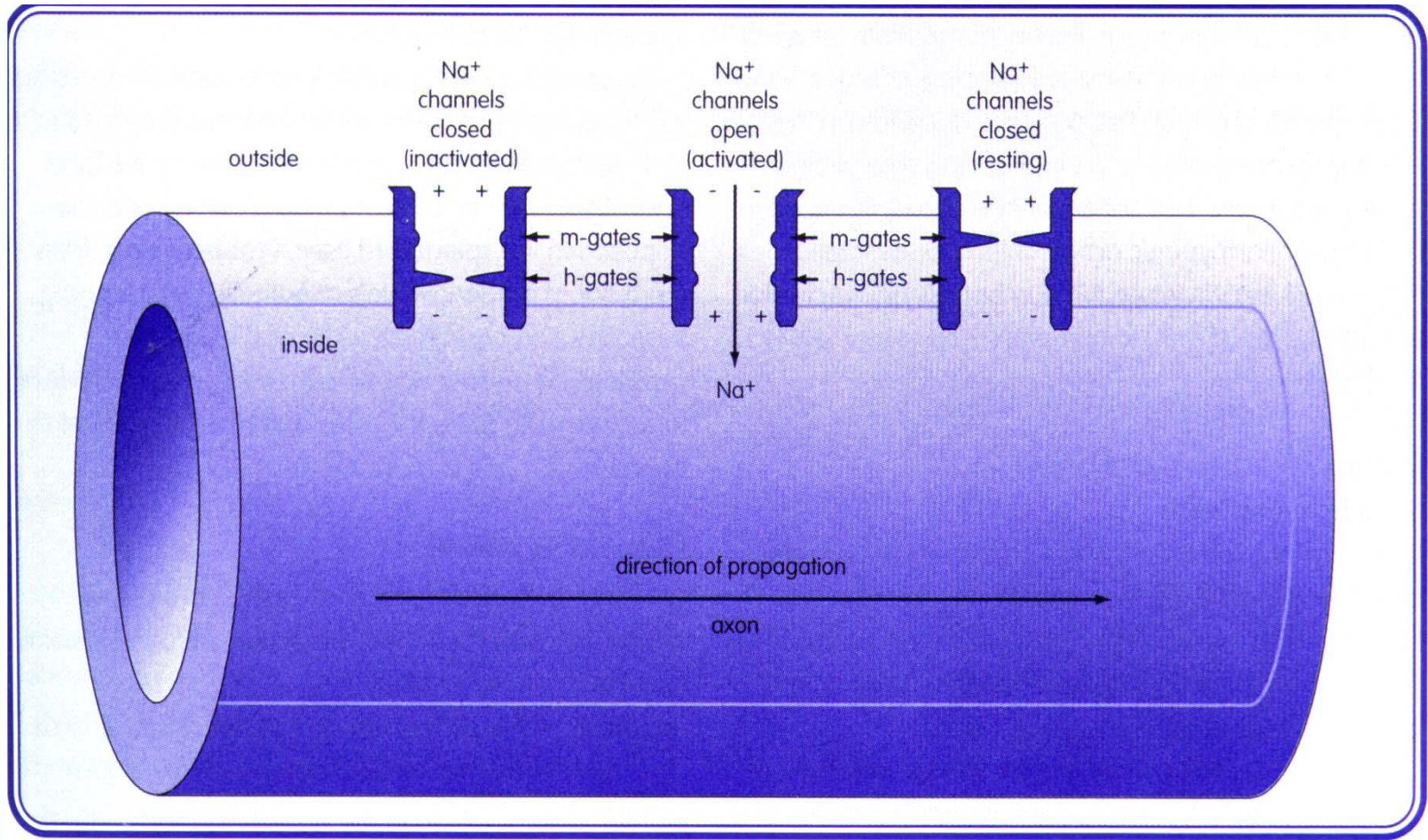
C. Ion Channels



Razdelitev PEZ po generacijah

- ▶ 1. Generacija: karbamazepin, valproat, fenitoin, fenobarbital, etosukcimid, primidon, benzodiazepini
- ▶ 2. Generacija: fosfenitoin, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, felbamat, okskarbamazepin, tiagabin, topiramat, vigabatrin, zonisamid





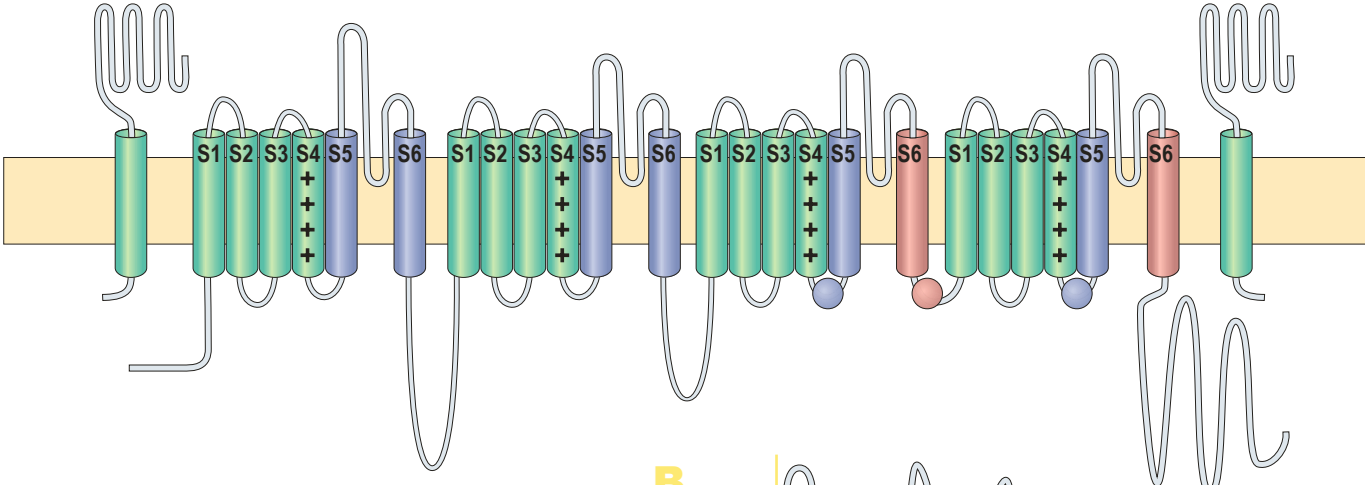
Roles of Channels and Receptors in Normal and Epileptic Firing

Channel/Receptor	Role in Normal Neuronal Function	Possible Role in Epilepsy
Voltage-dependent Na ⁺ channel	Subthreshold EPSP; action potential up-stroke	Repetitive action potential firing
Voltage-dependent K ⁺ channel	Action potential down-stroke	Abnormal action potential repolarization
Ca ²⁺ -dependent K ⁺ channel	AHP following action potential; sets refractory period	Limits repetitive firing
Voltage-dependent Ca ²⁺ channel	Transmitter release; carries depolarizing charge from dendrites to soma	Excess transmitted release; activates pathophysiological intracellular processes
Non-NMDA receptor (ie, AMPA)	Fast EPSP	Initiates PDS
NMDA receptor	Prolonged slow EPSP	Maintains PDS, Ca ²⁺ activates pathophysiological intracellular processes
GABA _A receptor	IPSP	Limits excitation
GABA _B receptor	Prolonged IPSP	Limits excitation
Electrical synapses	Ultra-fast excitatory transmission	Synchronization of neuronal firing
Na ⁺ -K ⁺ pump	Restores ionic balance	Prevents K ⁺ -induced depolarization

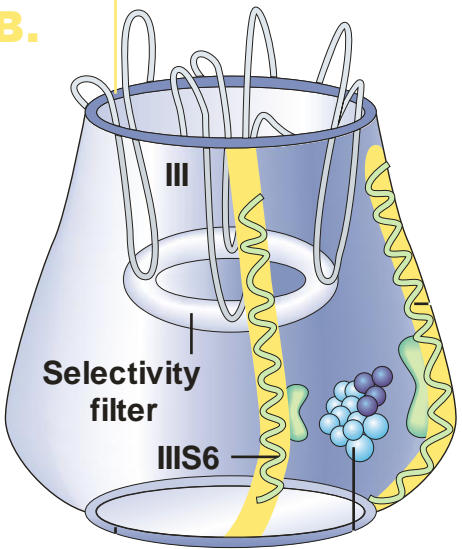


AEDs and Sodium Channels

A.



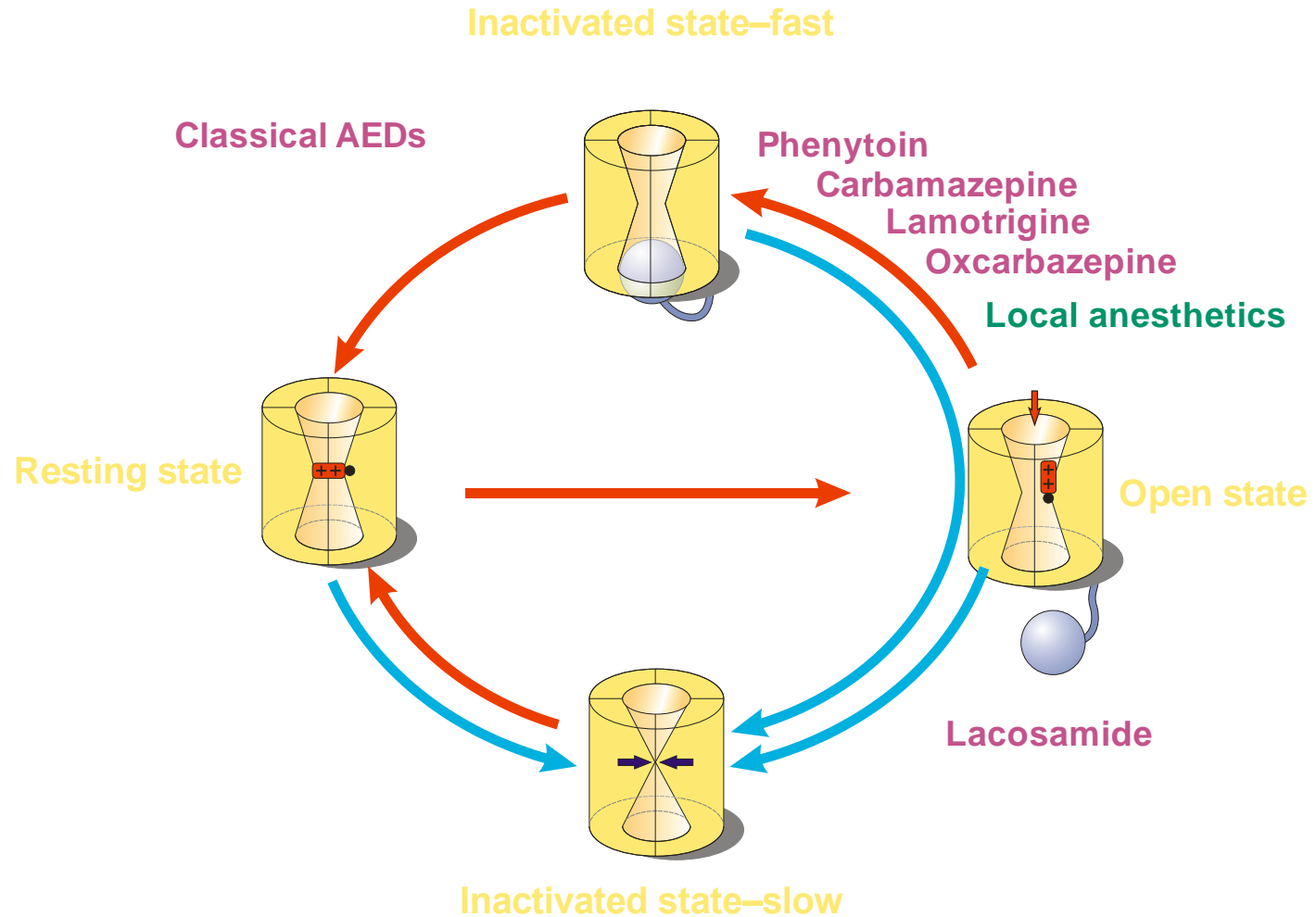
B.



Lamotrigine



Voltage-Dependent Sodium Channels Normally Exist in a Resting, Open, or Inactivated State



Fenitoin, fosfenitoin

- ▶ Zaviralec Na kanalov
- ▶ Včasih prva liga, zdaj se ga opušča – vse vrste napadov razen absenc
- ▶ FK: dobra absorbicija, 80-90% vezava na albumine. Saturabilna kinetika, $t_{1/2}$ 6-24 h. Induktor: CYP 2C9, CYP3A4. Ozka terapevtska širina 40 – 100 $\mu\text{mol/l}$.
- ▶ Neželeni učinki: vertigo ataksija, glavobol, nistagmus ($>100 \mu\text{mol/l}$); zmedenost, kognitivne motnje ($> 150 \mu\text{mol/l}$). Hiperplazija dlesni, hirsutizem, megaloblastna anemija, alergije. Teratogeno zdravilo.
- ▶ Interakcije: OKS, varfarin, karbamazepin.



Karbamazepin

- ▶ Inhibitor Na⁺ kanalov
- ▶ Prva liga za parcialne in generalizirane tonično-klonične napade, nevropatično bolečino
- ▶ Močan induktor CYP 3A4, kronično jemanje zmanjša $t_{1/2}$
- ▶ Neželeni učinki: zmedenost, omotičnost, ataksija, motorične in psihične motnje, zadrževanje vode v telesu, alergične reakcije, depresija kostnega moza. Majhna incidenca.
- ▶ Interakcije: fenitoin, OKS, varfarin, kortikosteroidi



Na valproat

- ▶ Inhibitor GABA-T, sukcin semialdehid DH, Na⁺ kanalov
- ▶ Prva liga za tonično-klonične krče, absence, parcialne krče
- ▶ Neželeni učinki: relativno redki, tanjšanje in kodranje las, hepatotoksičnost. Teratogenost (spina bifida, shize).



Lamotrigin

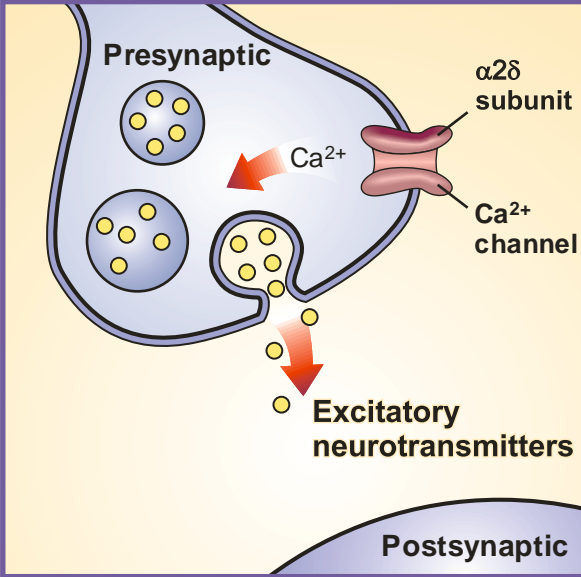
- ▶ Inhibicija Na⁺ kanalov
- ▶ Širokospektralno PEZ
- ▶ t_{1/2} 24 h
- ▶ Neželeni učinki: navzeja, omotičnost, ataksija, alergične reakcije



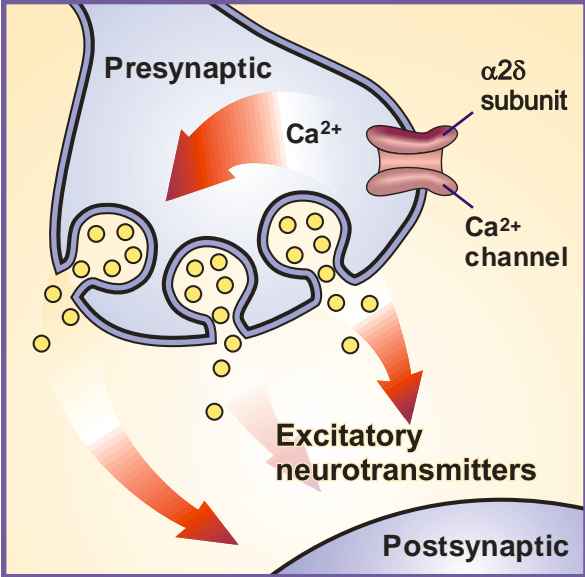
	Hitra inaktivacija	Počasna inaktivacija
Zdravilo	CBZ, LTG, PHT	Lakozamid (Vimpat)
Funkcija	Zavora "use-dependence"	Na kanali ostanejo odprti
Predoziranje	Slabše prevajanje v CNS	Povečano prevajanje v CNS
Zamik delovanja	msek	Sek do minute
Molekularni mehanizem	zapirajo kanal, delujejo kot "pokrov"	Konformacijska sprememba pore v kanalu



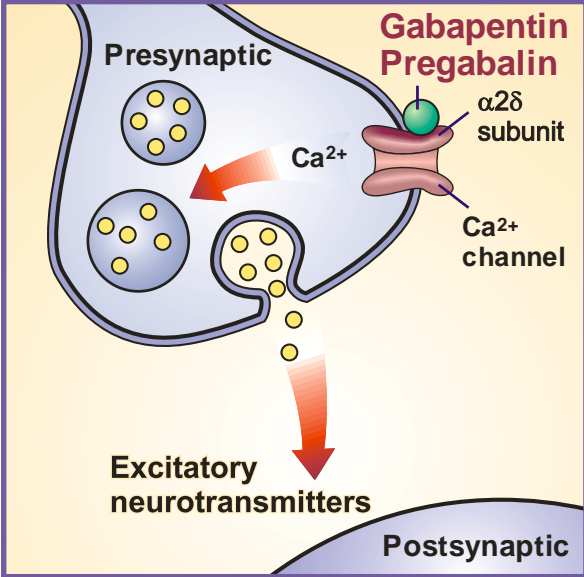
Sinapsa – interakcija med aktivacijo kalcijevih kanalov in sproščanjem neurotransmiterja



Normal Neuron



Hyperexcited Neuron



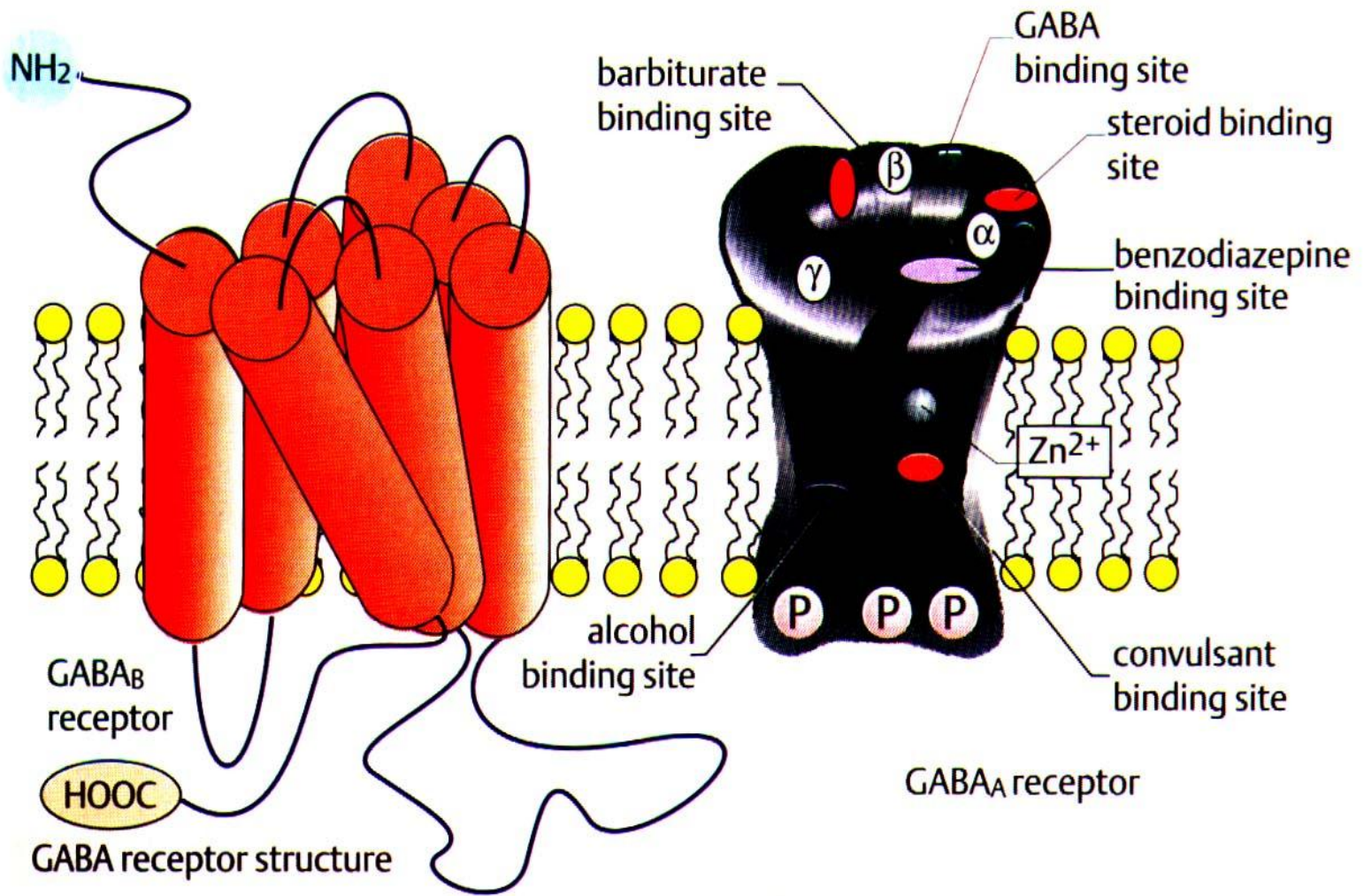
Effect of Gabapentin and Pregabalin on Hyperexcited Neuron



Etosukcimid

- ▶ Inhibitor T-tipa Ca^{2+} kanalov
- ▶ Alternativa valproatu pri petit mal napadih
- ▶ $t_{1/2}$ 50 h
- ▶ Neželeni učinki: slabost, anoreksija, letargija, omotičnost, alergije





Fenobarbiton, primidon

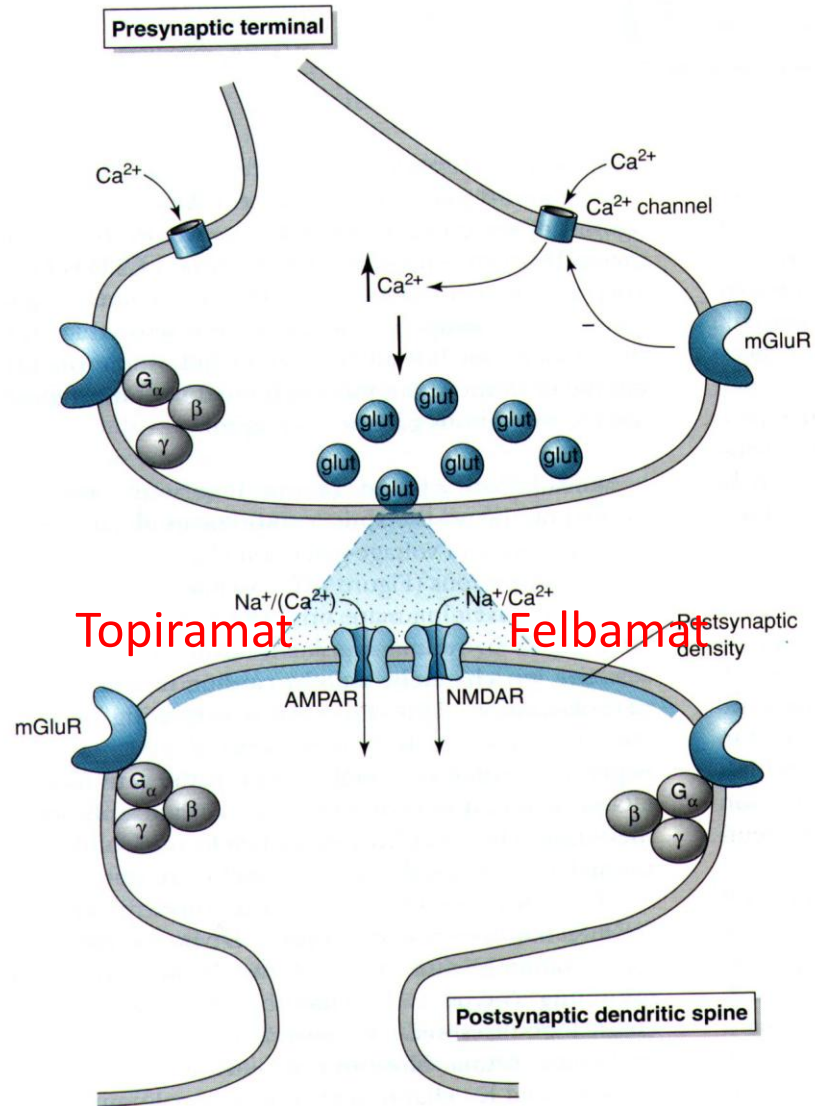
- ▶ Aktivator GABA-A receptorja
- ▶ Generalizirani tonično-klonični in parcialni napadi
- ▶ Dobra absorbcija, 50% vezava na albumine, saturabilna razgradnja $t_{1/2}$ 50 – 140 h, induktor CYP 2C, CYP 3A
- ▶ Neželeni učinki: sedacija, kognitivne motnje, motnje motorike, megaloplastna anemija, osteomalacija, alergične reakcije
- ▶ Interakcije: kortikosteroidi, OKS, varfarin, triciklični antidepresivi



Benzodiazepini

- ▶ aktivator GABA-A receptorja
- ▶ Diazepam, klobazam, klonazepam
- ▶ Status epilepticus
- ▶ Hiter nastop delovanja
- ▶ Neželen učinek: sedacija





Topiramát

- ▶ Topiramát
- ▶ Inhibitor Na⁺ kanálov, AMPA receptorjev, poveča učinek GABA-e, inhibitor karboanhidraze
- ▶ Nadomešča fenitoin
- ▶ Neželeni učinek: teratogenost



Gabapentin

- ▶ Delovanje na podenoto kalcijevega kanala
- ▶ Širok profil delovanja
- ▶ Uporaba omejena na rezistentne primere

Felbamat

- ▶ Inhibicija receptorja NMDA
- ▶ Veliko alergij

Tiagabin

- ▶ Inhibitor GAT-1
- ▶ Delovanje še ni popolnoma ovrednoteno
- ▶ Neželeni učinki: omotičnost, zmedenost



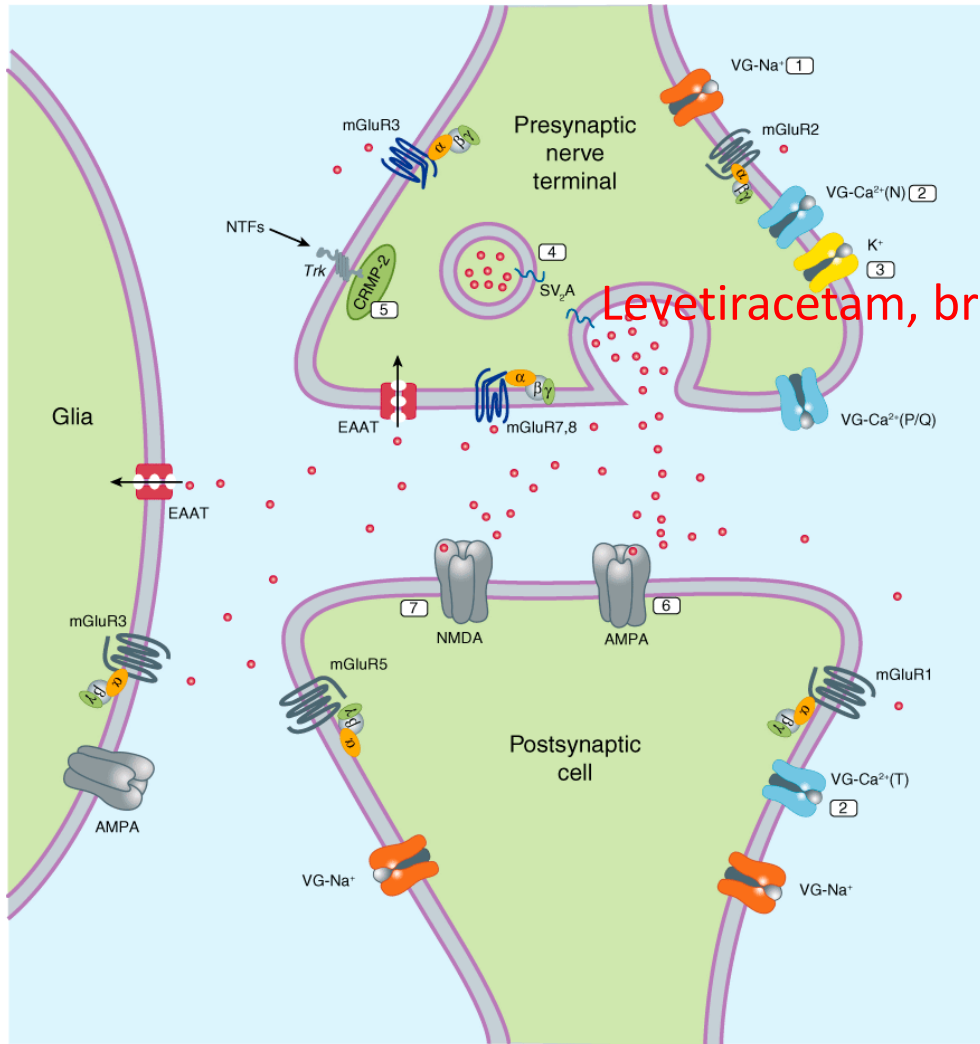
Vigabatrin

- ▶ Inhibitor GABA-T
- ▶ Širokospektralno PEZ
- ▶ Kratek $t_{1/2}$
- ▶ Neželeni učinek: depresija, psihične motnje, motnje vida

Zonisamid

- ▶ Inhibitor T- tipa Ca kanalov, Na⁺ kanalov

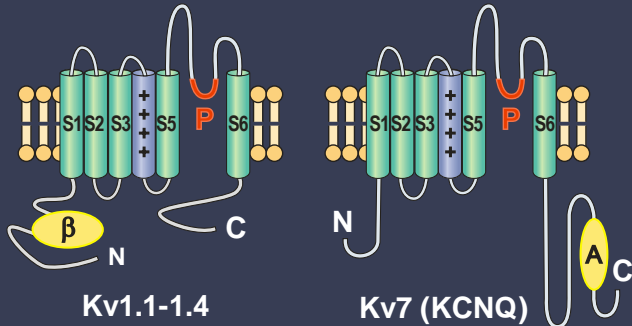




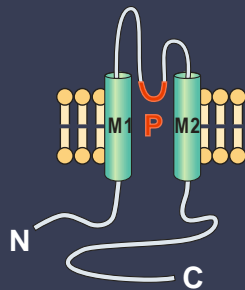
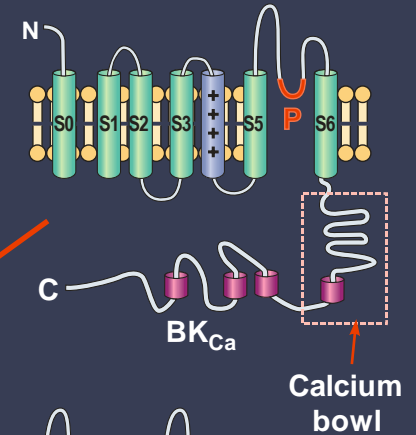
Levetiracetam, brivaracetam

General Structure of K⁺ Channel α -Subunits

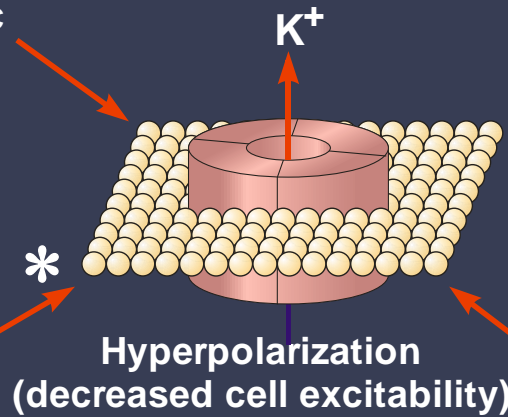
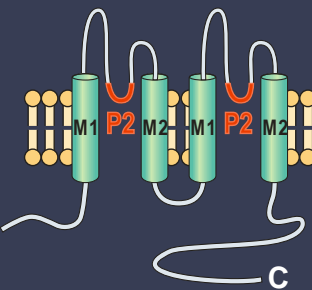
Voltage-dependent K⁺ channels



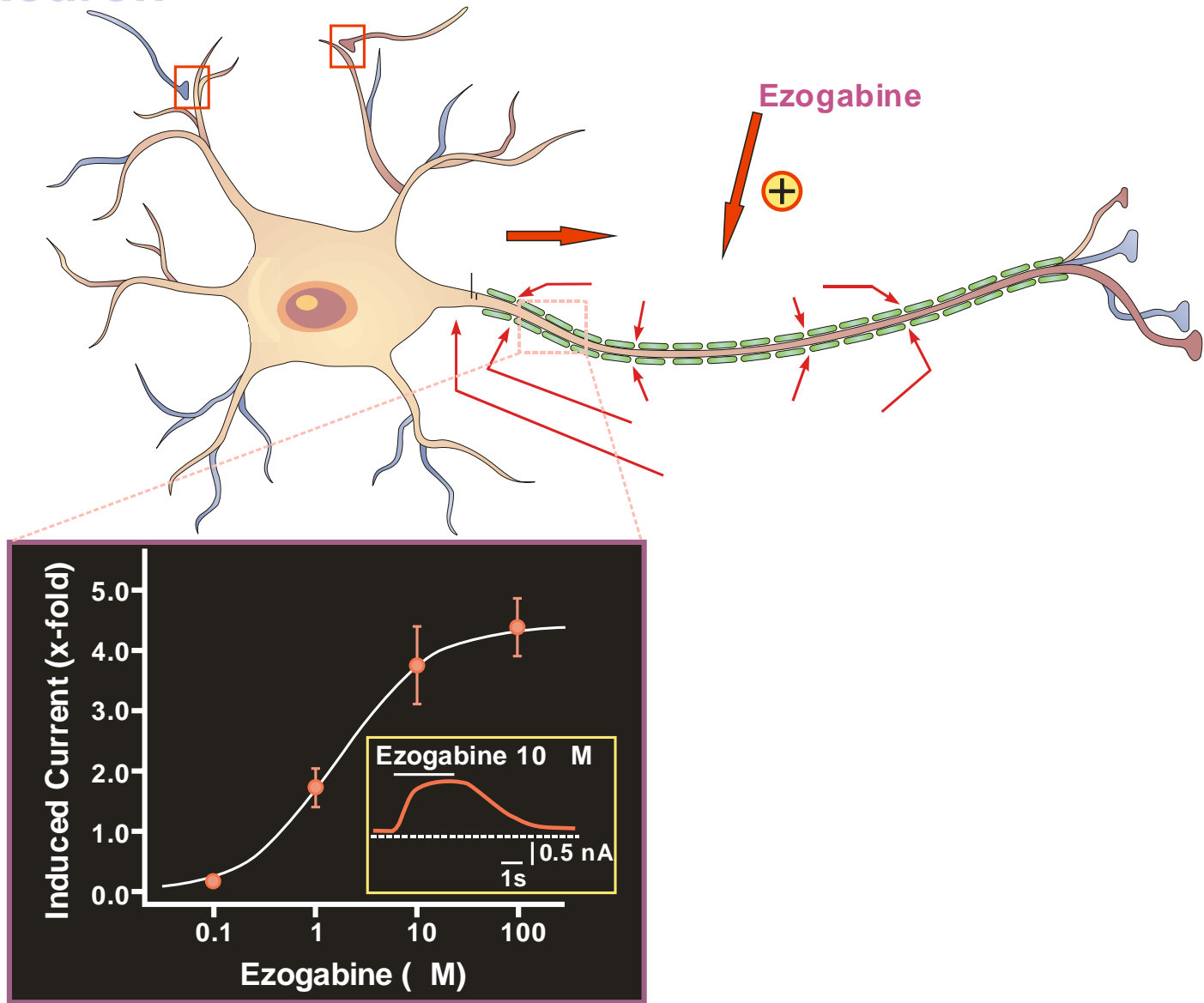
Calcium-activated K⁺ channels (K_{Ca})



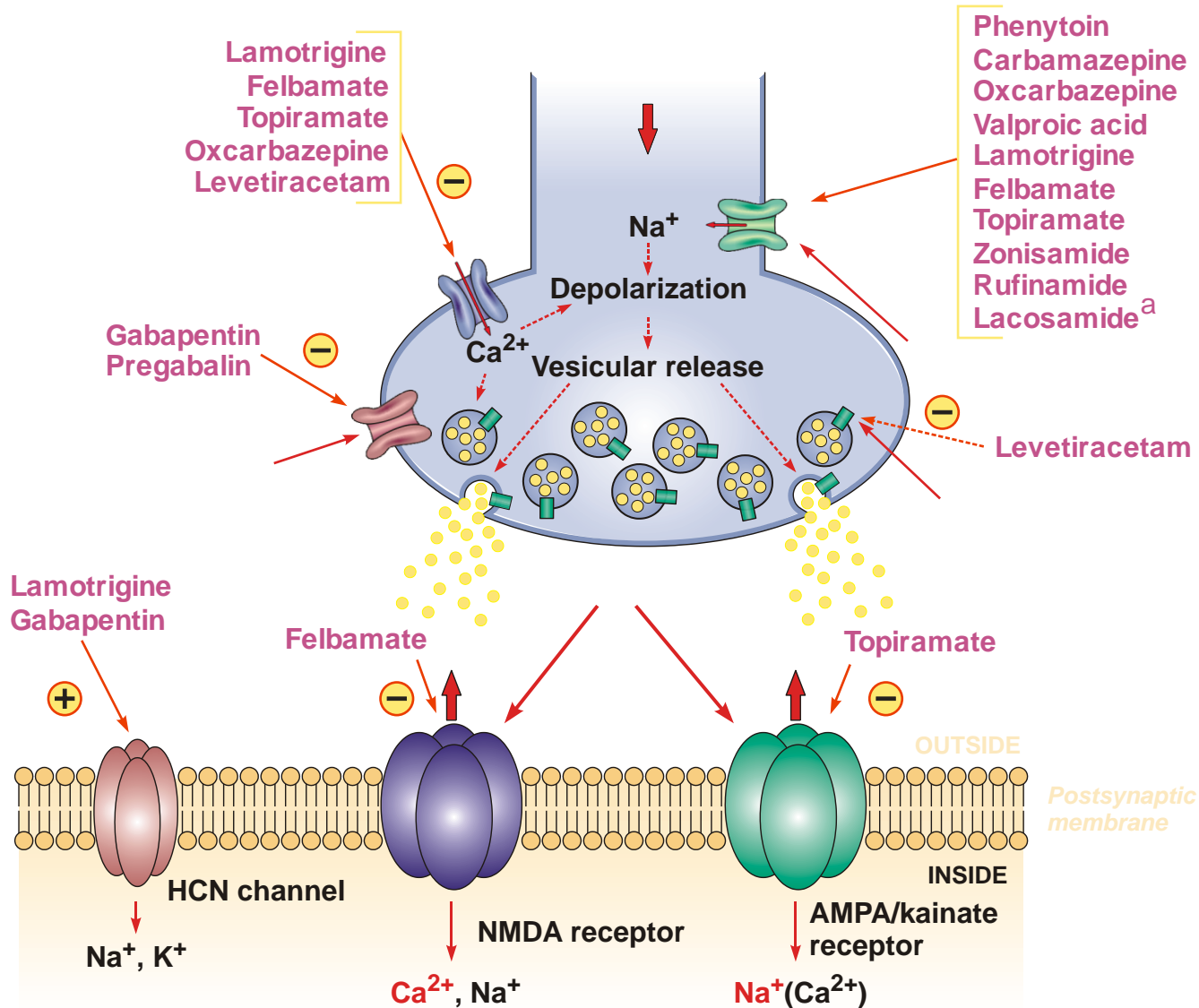
Inward rectifier K⁺ channels (Kir)



Putative Molecular Targets of Ezogabine (Retigabine) in the Central Neuron



Shema ekscitatorne sinapse in mesta delovanja protiepileptičnih zdravil



Idealne farmakokinetične lastnosti protiepileptičnih zdravil

- ▶ Dobra absorpcija skozi GIT, BBB, toda ne skozi placentu
- ▶ Dobra razpoložljivost, zanemarljiva vezava na beljakovine
- ▶ Nič aktivnih metabolitov
- ▶ Dolg $t_{1/2}$
- ▶ Linearna kinetika
- ▶ Majhna možnost interakcij



Absorpcija

- ▶ Absorpcija skozi GIT
- ▶ PHT, PHB, PMD, CBZ (slow), ETS, VAL, BZD
- ▶ FBM, GBP, LTG, LTC, TGB, TPM, VGB, ZNM

- ▶ Biološka razpoložljivost
- ▶ 80-100%
- ▶ 2-8 h



Razporeditev

- ▶ Vezava na proteine
- ▶ 90% PHT, 40-60% PHB, 75% CBZ, 90% VAL, 85-95% BZD
- ▶ 20-25% FBM, 55 % LTG, 40% MHD- OXC, 96% TGB, 15% TPM, 40-60% ZNM

- ▶ Se ne vežejo na proteine
- ▶ GBP, LTC, VGB



Metabolizem

- ▶ Se ne metabolizirajo
GBP, TPM, VGB
- ▶ Neaktivni metaboliti
ETS
LTG, LTC, TGB (?), ZNM



Metabolizem-2

- ▶ Aktivni metaboliti

PMD (PHB and PEMA)

CBZ (10, 11-epoxide)

VAL (2-propyl-2-pentenoic acid, 2-propyl-4-pentenoic acid)

BDZ (N-desmethyldiazepam, oxazepam)

FBM (Atropalaldehyde \Rightarrow idiosyncratic reactions)

OXC \Rightarrow MHD (not CYP450-mediated)



Metabolizem 3

▶ Avtoindukcija
LTG

▶ Indukcija CYP

CBZ CYP 2C9, CYP 3A, UGT

OXC CYP 3A4 (↓ LTG, OKC)

PHB CYP 2C, CYP 3A

PHT CYP 2C, CYP 3A

PMD CYP 2C, CYP 3A



Metabolizem 4

- ▶ Inhibicija CYP OXC CYP 2C19
TPM CYP 2C19
VAL CYP 2C9



Izločanje

- ▶ Preko ledvic
PHT, PHB, ETS, VAL
FBM, GBP, LTG, LVT, OXC-MHD, TPM, VGB,
ZNM
- ▶ Ledvična odpoved
 $\uparrow t_{1/2}$ FBM, LVT, OXC-MHD, TPM, VGB
- ▶ Ne-linearno izločanje
PHT



Izločanje 2

- ▶ Jetra
TGB
- ▶ Odpoved jeter
TGB



Neželjeni učinki

- ▶ CNS učinki

Odvisni od doze (PHT cerebelarno-vestibularni učinki)

- ▶ Alergije

Neodvisni od odmerka



Interakcije

Ugodne

VPA in ETS

VPA in LTG

VPA in CBZ

Neželene

OXC in CBZ

LTG in CBZ

TPM in CBZ



Katero zdravilo kdaj

- ▶ Preprosti parcialni napadi in kompleksni parcialni
 - ▶ Karbamazepin, fenitoin, valproat
 - ▶ Gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, tiagabin, topiramt, zonisamid
-
- ▶ Parcialni z generalizacijo
 - ▶ Karbamazepin, fenitoin, valproat, fenobarbiton, primidon
 - ▶ Gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, tiagabin, topiramt, zonisamid



Katero zdravilo kdaj

- ▶ Absence
- ▶ Etosuksimid, valproat
- ▶ Lamotrigin

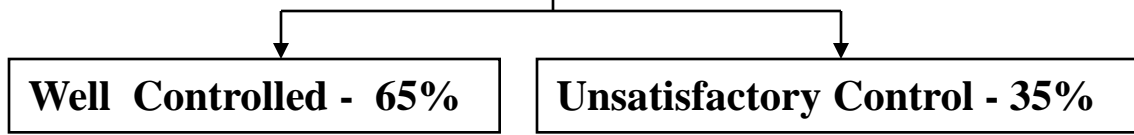
- ▶ Mioklonični napadi
- ▶ Valproat
- ▶ Lamotrigin, topiramamat

- ▶ Tonično-klonični napadi
- ▶ Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, valproat
- ▶ Lamotrigin, topiramamat

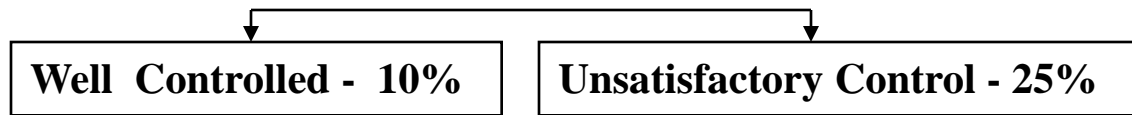


**NEW ONSET
SEIZURE
DISORDER**

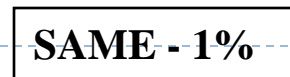
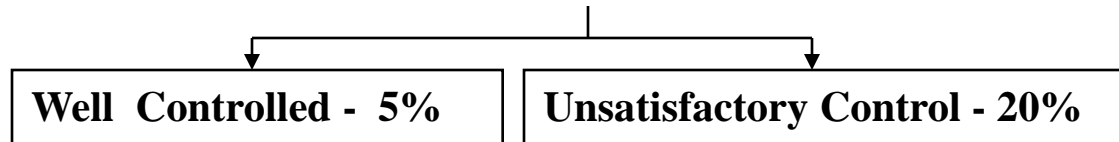
SINGLE DRUG TREATMENT



TWO DRUG TREATMENT



MULTIPLE DRUG TREATMENT



Sklepi

- ▶ Trenutno razpolagamo s približno 20 učinkovitimi, sprejemljivo varnimi PEZ.
- ▶ Trenutna zdravila uspešno kontrolirajo epilepsijo, vendar ne preprečijo epileptogeneze.
- ▶ Vsak bolnik si zasluži individualno zdravljenje – eno zdravilo ali kombinacijo v odmerku, ki uspešno kontrolira napade in zagotavlja dobro kvaliteto življenja.

