

Prevalenza 0,5 - 2 % abitanti  
Incidenza 20-70 casi/100.000  
50 milioni di pazienti nel mondo

**GENERALIZZATA**

- Assenza**  
(piccolo male)
- Tonico-clonica**  
(grande male)

**PARZIALE**

- Semplice**  
(crisi corticale)
- Complessa**  
(agitazione psicomotoria,  
epilessia del lobo temporale)

Alterazione dell'attività  
bioelettrica cerebrale



# EPILESSIA

---

È un disordine cronico del SNC caratterizzato dalla ricorrenza di crisi causate da ***improvvisa, eccessiva e disordinata scarica*** a partenza da neuroni cerebrali di un'area specifica (**FOCUS PRIMARIO EPILETTOGENO**).

Nei ***periodi interictali*** la diffusione dell'attività elettrica anomala è impedita da meccanismi inibitori: i neuroni circostanti sono iperpolarizzati.

La diffusione (***spreading***) avviene quando la scarica elettrica del focus oltrepassa la soglia per cui i neuroni circostanti vengono a loro volta attivati (***recruitment***)



## CRISI CONVULSIVA

insorgenza improvvisa e transitoria di anormali fenomeni motori, sensitivi, psichici, autonomici accompagnati da alterazioni registrabili all'EEG di superficie.

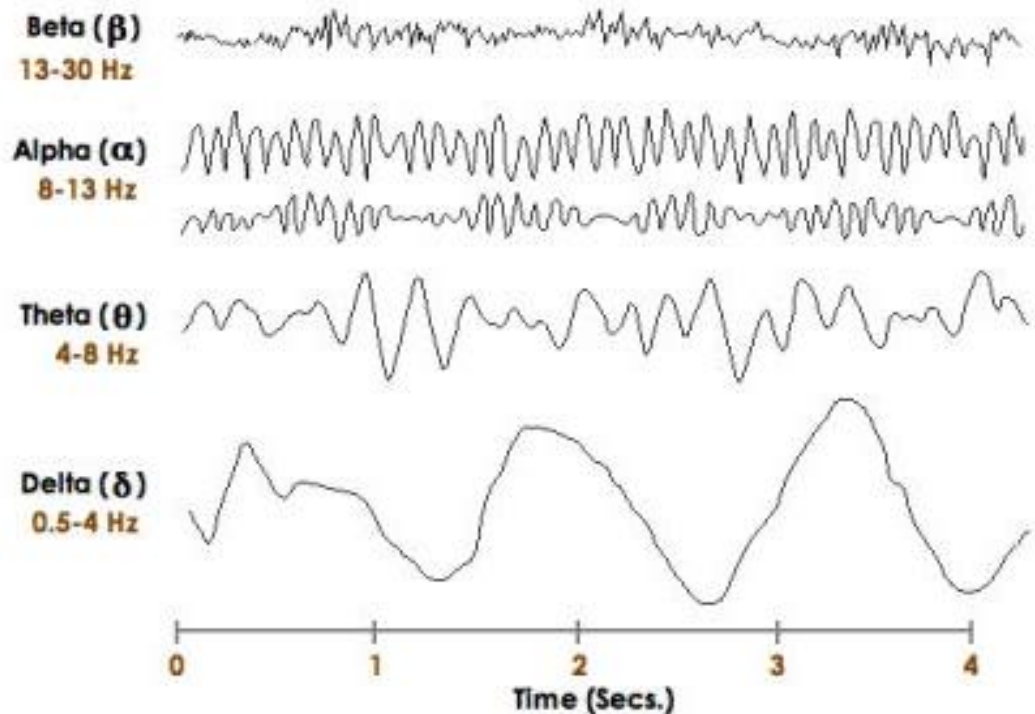
# TRACCIATO EEG DEI DIVERSI TIPI DI ONDE CEREBRALI.

## RITMI RAPIDI

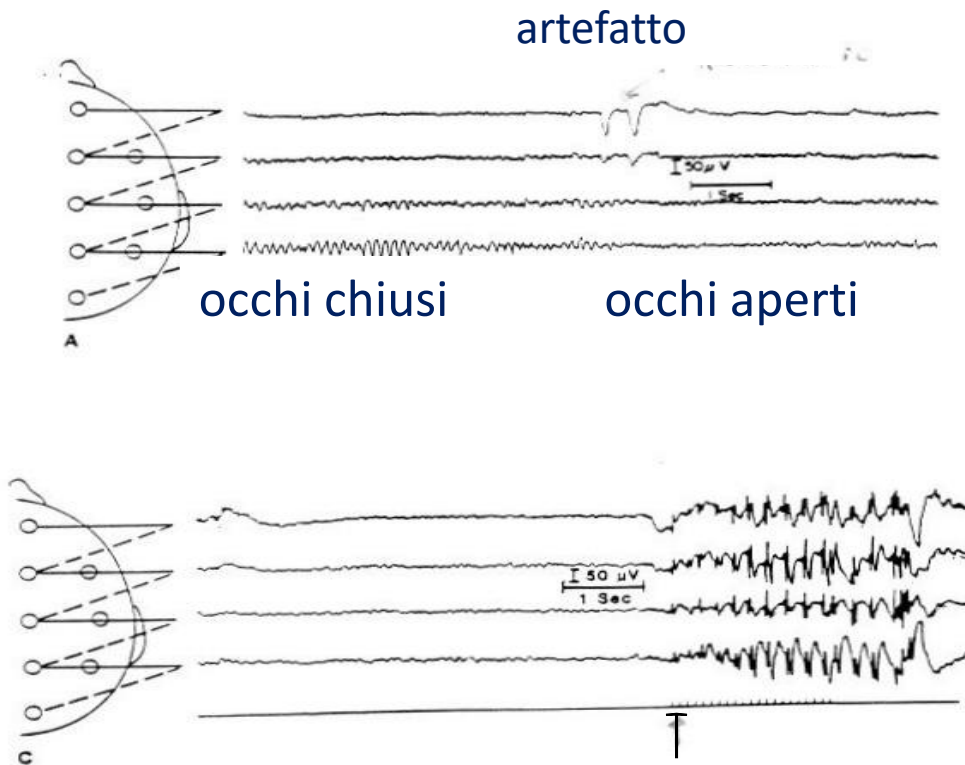
- **Ritmo alfa:** principale componente del tracciato del soggetto normale adulto in riposo sensoriale (prima dei 12 anni non appare bene costituito). Frequenze tra 8 e 12 cicli/s, voltaggio di circa 50 microvolts e di aspetto sinusoidale, per lo più radunati in fusi.
- **Ritmo beta:** è distinto in beta lento (13.5-18 c/s) e beta rapido (18.5-30 c/s), voltaggio medio di 19 microVolt (8-30 microVolt). Dominanti in un soggetto ad occhi aperti, e in stati di allerta.

## RITMI LENTI

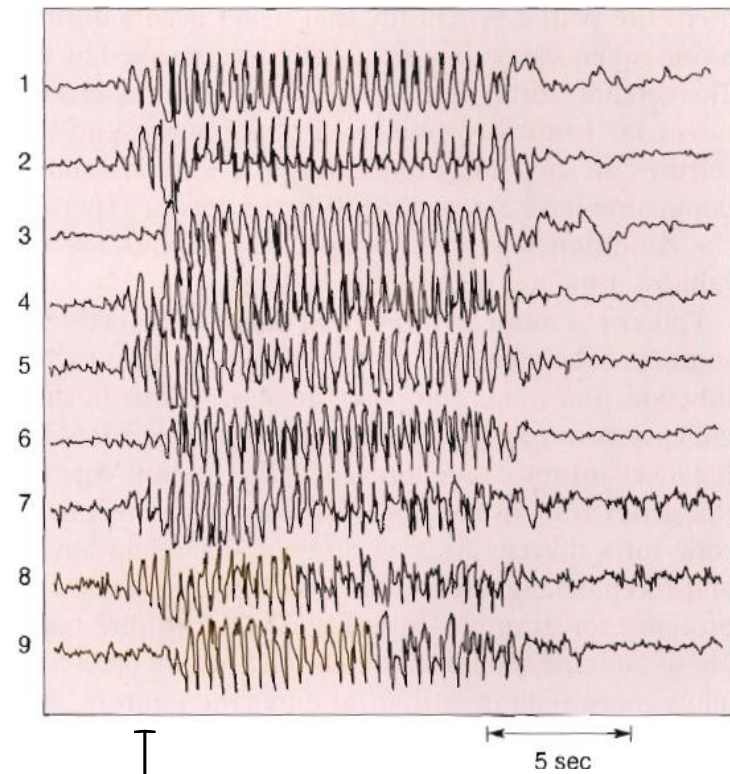
- **Onde theta:** frequenza tra 4 e 7 c/s e voltaggio vario, in genere inferiore all'alfa. La localizzazione preferenziale è temporo-parietale. Nell'adulto hanno quasi sempre carattere patologico.
- **Onde delta:** frequenza tra 0 e 3 c/s; il voltaggio è variabile e può raggiungere e superare i 200 microvolts. Le onde delta sono caratteristiche del sonno non R.E.M. (sonno ad onde lente). Nei diversi stadi di sonno sono presenti principalmente onde theta e onde delta (caratteristiche del sonno ad onde lente), a cui si aggiungono squarci di attività alfa e, raramente, di attività beta.



# TRACCIATO EEG - in soggetto normale ed in corso di crisi epilettica

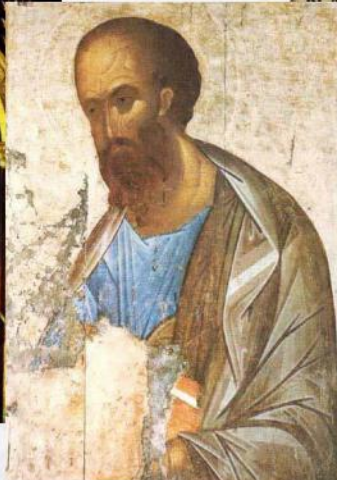


Tracciato EEG che rileva una crisi tonico-clonica generalizzata indotta da stimolazione stroboscopica



Tracciato EEG registrato durante una crisi d'assenza





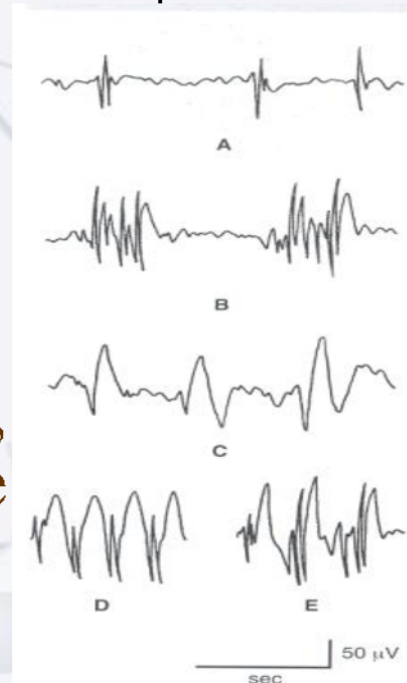
# Personaggi famosi Epilettici





# PATOGENESI DELLA CRISI EPILETTICA (SINTESI)

- **Instabilità eccessiva del potenziale di membrana dei neuroni corticali: eccessiva e prolungata depolarizzazione**
- **Fase intercritica:** alcuni neuroni scaricano sporadicamente con eccessiva depolarizzazione: punte all'EEG
- **Fase critica:** molti neuroni scaricano sporadicamente con eccessiva depolarizzazione in modo sincrono e protratto, dapprima in modo continuo e successivamente modo discontinuo: poli-punte, poi punte-onda all'EEG
- **Fine della crisi:** per intervento di meccanismi inibitori: EEG. Attività lenta



**Figura 3.6**  
Grafoelementi epileptiformi di più frequente riscontro: (A) punte isolate; (B) polipunte; (C) onde aguzze bi- e trifasiche; (D) complessi punta-onda; (E) complessi polipunta-onda.

TABELLA 3.13 – CAUSE PRE- E PERINATALI DI EPILESSIA

CAUSE PRENATALI	CAUSE PERINATALI
Anomalie di sviluppo corticale	Encefalopatie di tipo ipossico-ischemico
Accidenti cerebro-vascolari con formazione di cavità poroencefaliche	Emorragie intracraniche spontanee o post-traumatiche
Infezioni (toxoplasmosi, CMV, HSV, rosolia)	Contusioni cerebrali per trauma da parto
Intossicazioni farmacologiche materno-fetali	Infezioni batteriche (haemophilus) e virali (herpes simplex)
	Disturbi metabolici (ipoglicemia, ipocalcemia, iponatriemia, iperammoniemia); deficit di piridossina
	Encefalopatie tossiche (sedativi a lunga emivita usati dalla madre in gravidanza)

### Epidemiologia dell'epilessia: studi analitici sui fattori di rischio post-natali

Fattori post-natali	Studi (cfr. "chiave") che indicano una	
	associazione	nessuna associazione
Convulsioni febbrili	1,2,4,5,10,12,13,16*,17**,18***	
Traumi cranio-encefalici	7,8,14,16*,17**,18***	3,6
Infezioni del SNC:		
– tutti i tipi	9*	16*
– encefaliti virali	12,16*	
Paralisi infantile	16*	
Convulsioni neonatali	16*(a)	
Vaccinazioni (antimorbillosa, anti-difterica, antitetanica, antipolio-mielitica ecc.)	15	11,18***
Accidenti cerebrovascolari		18***
Emoglobinopatie		18***
Malattie veneree		18***

cause di accessi epilettici

primitive

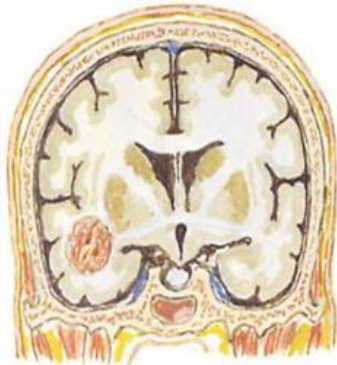
?



?

sconosciuta (predisposizione genetica o biochimica)

intracraniche



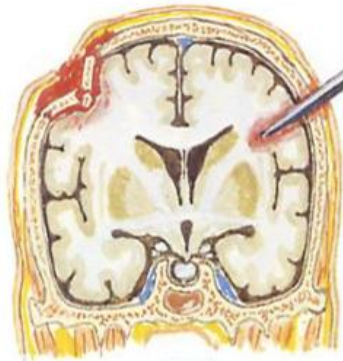
tumore



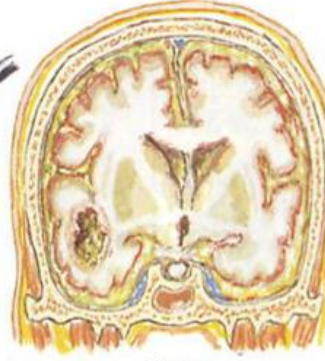
vascolare (infarto o emorragia)



malformazioni  
artero-venose



trauma  
(frattura depresso,  
ferita penetrante)



infezione  
(ascesso,  
encefalite)



malattie congenite  
ed ereditarie  
(sclerosi tuberosa)



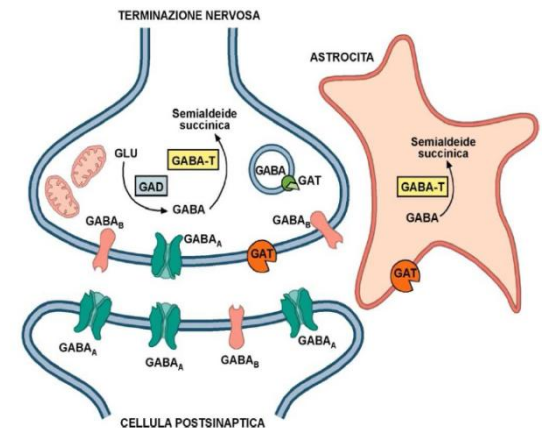
# MECCANISMI DI EPILETTOGENESI

## - *Modificazione dell'attività di canali ionici*

- Elettroshock sperimentale
- Modificazioni dell'equilibrio elettrolitico
- Canalopatie (alterazioni genetiche di canali del  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{K}^+$ )

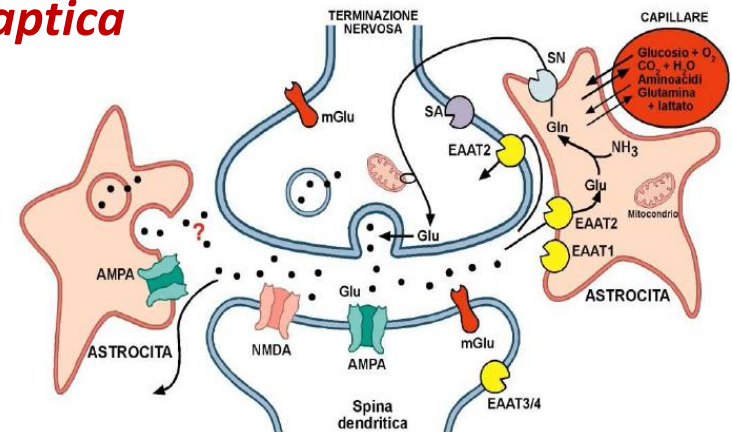
## - *Diminuzione dei meccanismi di inibizione sinaptica*

- Picrotossina, bicucullina, b-carboline, stricnina.
- Alterazioni genetiche di subunità dei recettori GABA



## - *Aumento dei meccanismi di eccitazione sinaptica*

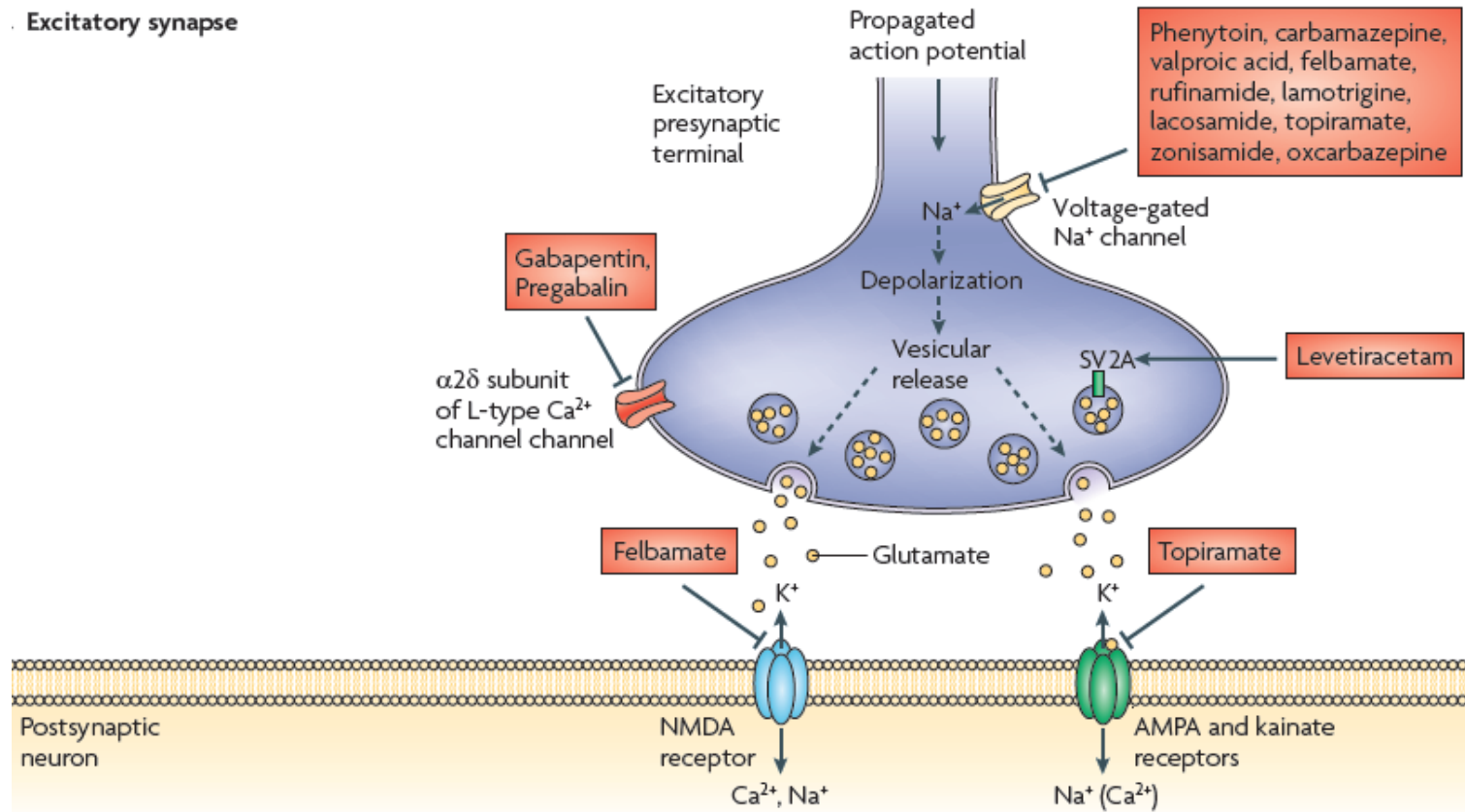
- Kainato, NMDA, quisqualato
- Alterazioni genetiche dei recettori e/o trasportatori del glutammato
- Autoanticorpi anti GluR3

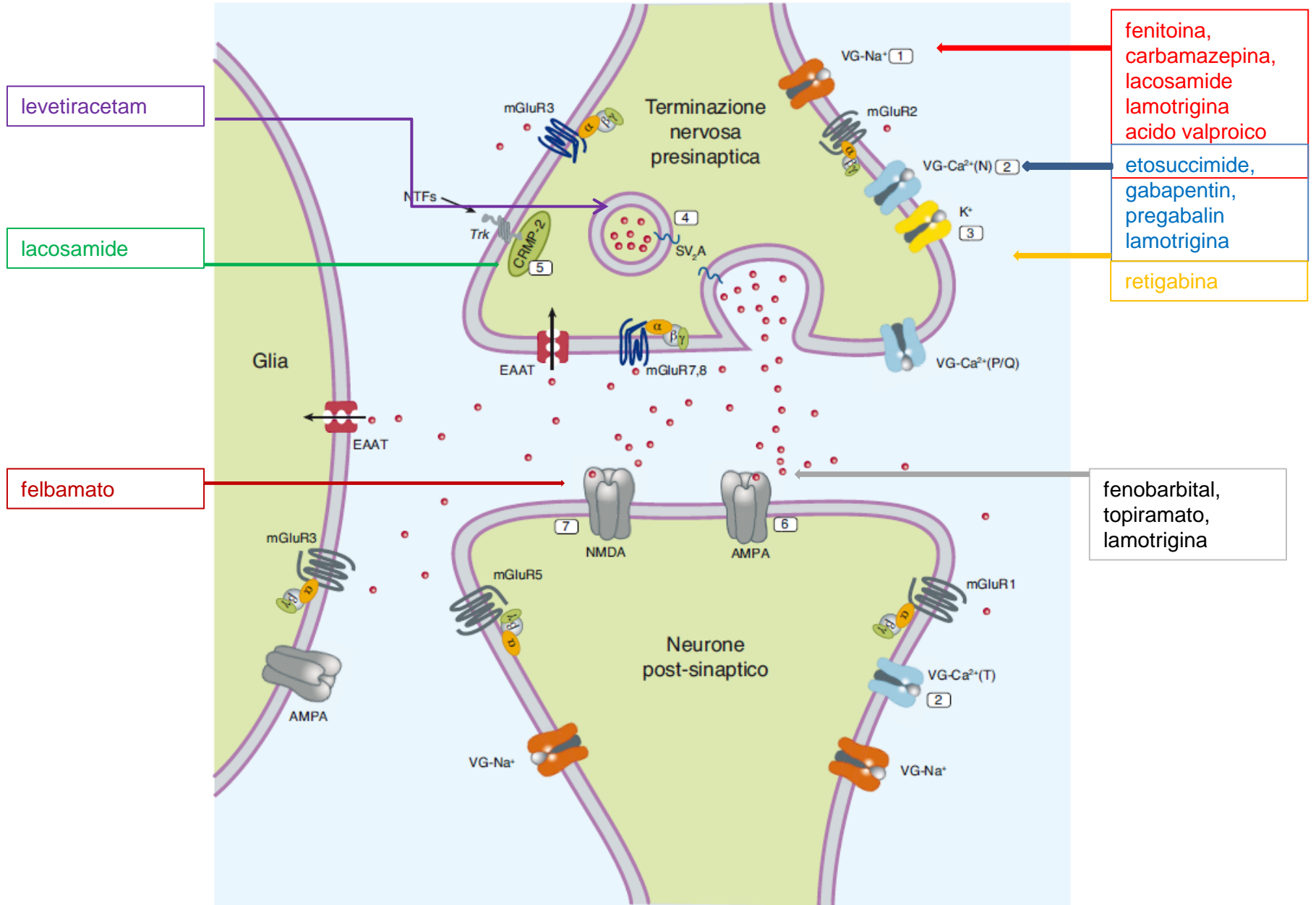


# FARMACI ANTIEPILETTICI – *Meccanismo d'azione*

## Inibizione del sistema eccitatorio

Excitatory synapse





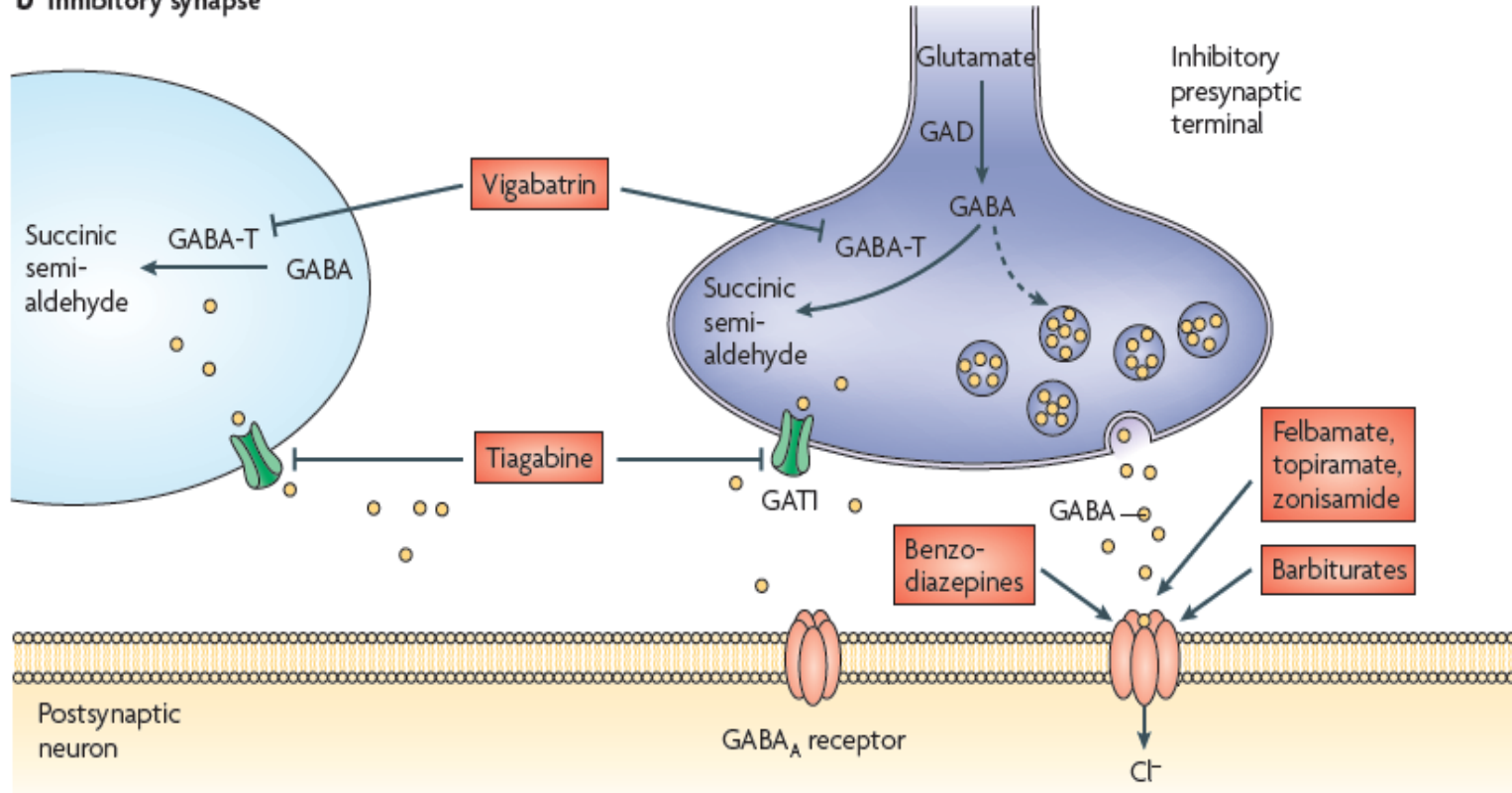
**Figura 24-1.** Bersagli molecolari degli antiepilettici alla sinapsi eccitatoria, glutammatergica. I bersagli presinaptici che diminuiscono il rilascio di glutammato comprendono 1, canali del sodio voltaggio-dipendenti (VG-voltage-gate) (fenitoina, carbamazepina, lamotrigina, e lacosamide); 2, canali del calcio voltaggio dipendenti (VG-Ca<sup>2+</sup>) (etosuccinimide, lamotrigina, gabapentin e pregabalin); 3, canali del K<sup>+</sup> (retigabina); proteine delle vescicole sinaptiche, 4, SV<sub>2</sub>A (levetiracetam); e 5, CRMP-2, proteina che media la risposta alla collapsina tipo 2 (*collapsin response mediator protein 2*) (lacosamide). Bersagli post-sinaptici comprendono 6, recettori AMPA (bloccati dal fenobarbital, topiramato, e lamotrigina) e 7, recettori NMDA (bloccati dal felbamato). EAAT, trasportatore degli aminoacidi eccitatori. I punti rossi rappresentano il glutammato.

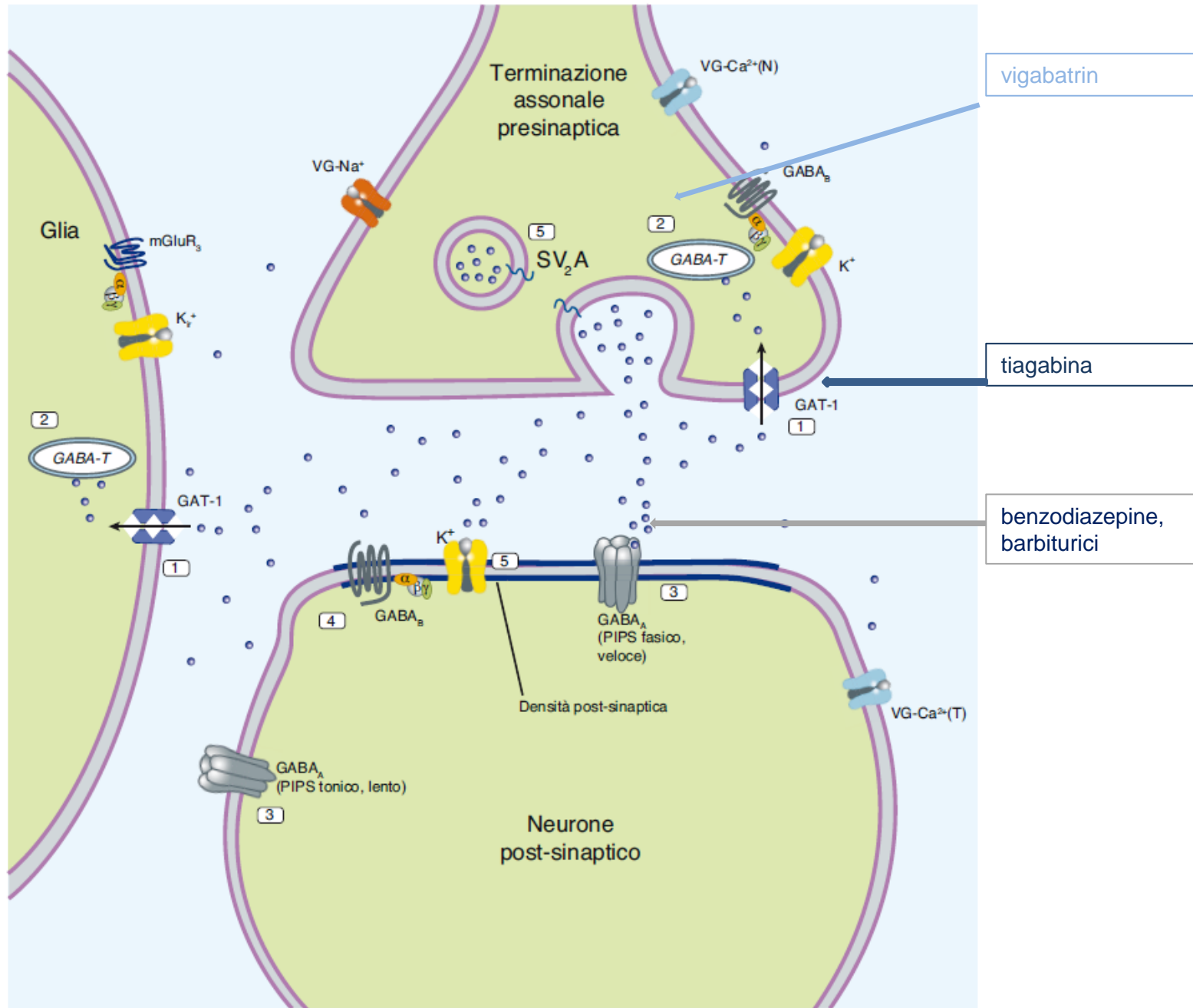


# FARMACI ANTIEPILETTICI – *Meccanismo d'azione*

## Potenziamento del sistema inibitorio

b Inhibitory synapse

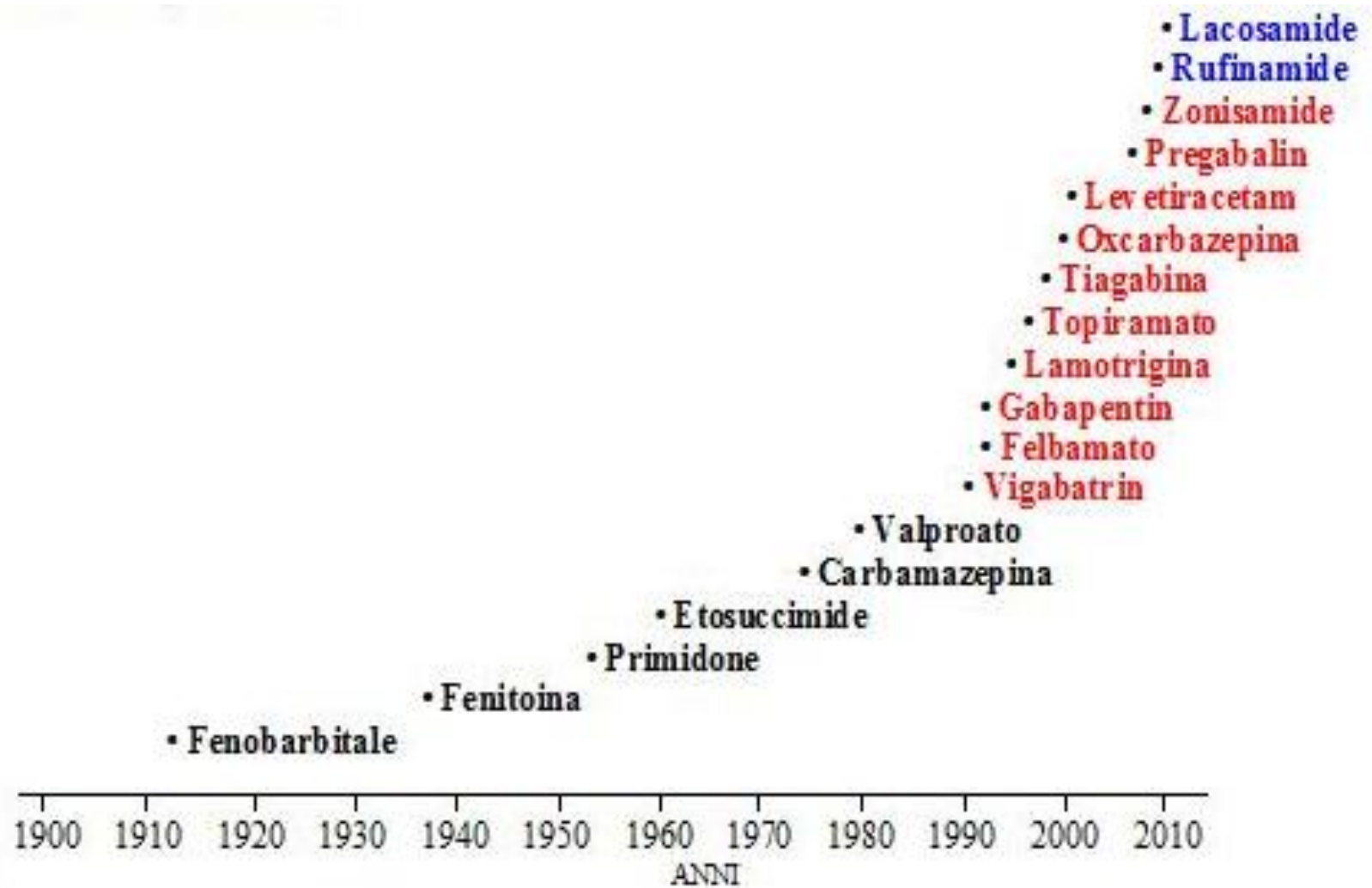




**Figura 24-2.** Bersagli molecolari degli antiepilettici alla sinapsi inibitoria, GABAergica. Questi comprendono "specifici" bersagli: 1, trasportatori per il GABA (specialmente GAT-1, tiagabina); 2, GABA-transaminasi (GABA-T, vigabatrin); 3, recettori GABA<sub>A</sub> (benzodiazepine); potenzialmente 4, recettori GABA<sub>B</sub>. Gli effetti possono essere mediati da siti recettoriali aspecifici come canali ionici voltaggio dipendenti (VG) e proteine sinaptiche. PIPS, potenziale inibitorio post-sinaptico. I punti blu rappresentano il GABA.

# FARMACI ANTIEPILETTICI – *LE NUOVE MOLECOLE*

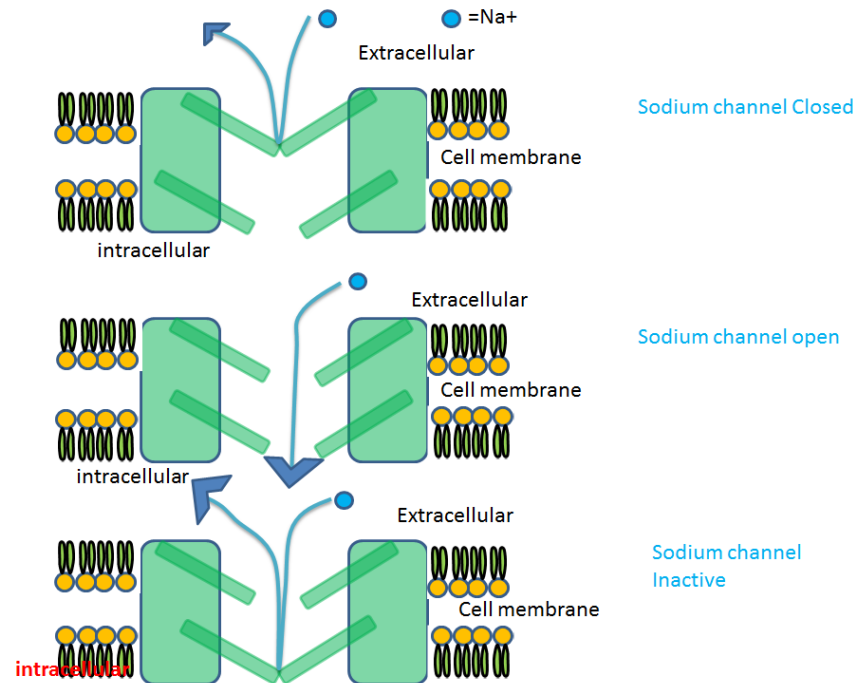
---





## MECCANISMO D'AZIONE

- La **fenitoina** (anche **difenilidantoina** e **dintoina**) agisce attraverso la riduzione delle correnti di ingresso del Na.



- **L'affinità è maggiore** sui canali del Na **nello stato inattivato**. Produce un blocco con caratteristiche analoghe alla uso-dipendenza e voltaggio-dipendenza.
- Durante la depolarizzazione, riduce anche l'ingresso di ioni Ca sopprimendo così la scarica ripetitiva causa degli attacchi.

# FENITOINA (Dilantin®)

## FARMACOCINETICA

Somministrazione: Orale: 3-5 mg/kg/die

Nello stato epilettico viene somministrata per via endovenosa

Assorbimento: Variabile

Distribuzione: Legame prot 90% Emivita plasm 7-42 ore

Metabolismo: Epatico ampio - Induzione di enzimi

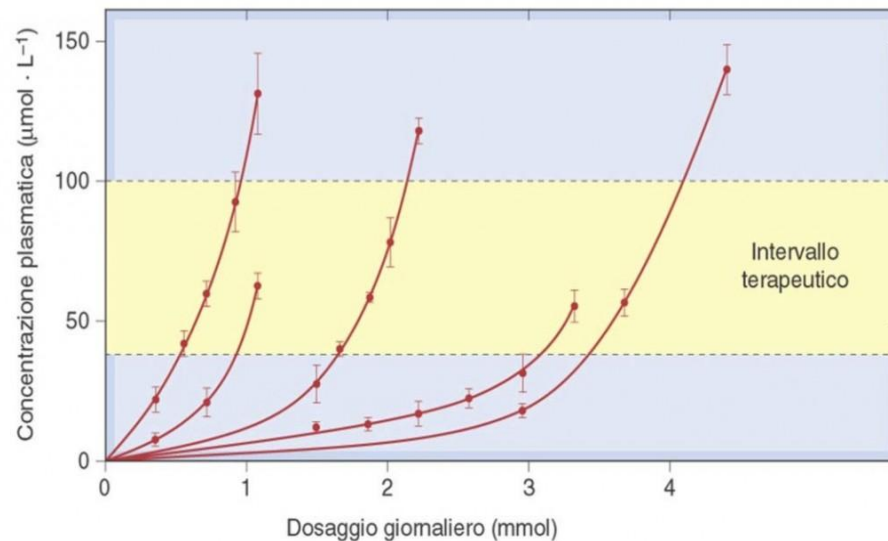
Eliminazione: Renale



La biodisponibilità orale è elevata ma è molto lenta, tuttavia la distribuzione è ampia e anche a livello cerebrale.

Viene metabolizzata dal CYP2C9 epatico. È un **INDUTTORE ENZIMATICO** del CYP3A4/5.

A basse dosi il  $t_{1/2}$  è di 24 ore ma se si incrementa la dose il sistema di idrossilazione si satura e la concentrazione plasmatica cresce rapidamente potendo dare effetti tossici (cinetica di ordine zero).



# FENITOINA (Dilantin<sup>®</sup>)

## EFFETTI INDESIDERATI E TOSSICITA'

### TOSSICITA' NEUROLOGICA (DOSE-CORRELATA)

- nausea, vomito, vertigini, cefalea, tremore, nervosismo, insonnia
- discinesie e neuropatia periferica; atassia, parola indistinta nistagmo e offuscamento visivo sono segni di sovradosaggio;

### TOSSICITA' EMATOLOGICA

- anemia megaloblastica, anemia aplastica, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosi

### TOSSICITA' CARDIOVASCOLARE e IMMUNOLOGICA

- disturbi della conduzione cardiaca
- panarterite nodosa; linfoadenopatia; febbre ed epatite;
- lupus eritematoso, sindrome di Stevens-Johnson, epidermolisi tossica;

### ALTRO

- ipertrofia gengivale, acne e irsutismo
- rachitismo e osteomalacia.







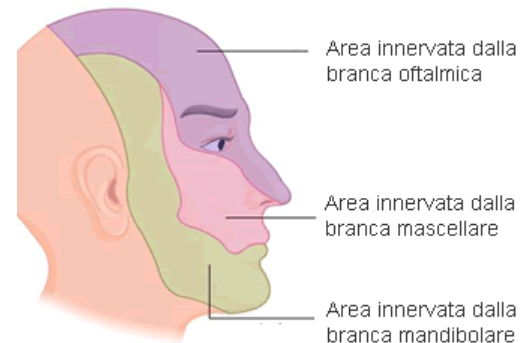
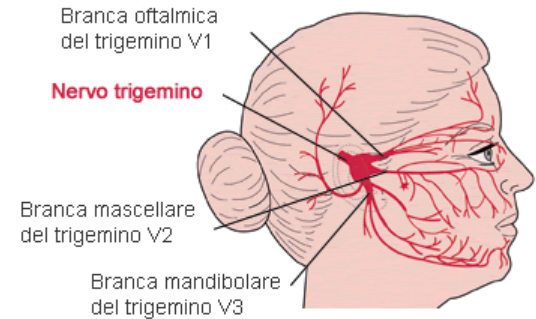
# CARBAMAZEPINA (Tegretol®)

## USI TERAPEUTICI

- Nevralgia del trigemino; dolore dell'arto fantasma; dolore nella sclerosi multipla
- Crisi parziali, tonico-cloniche generalizzate;
- Profilassi del disturbo bipolare
- **NON INDICATA NELLE ASSENZE**

## EFFETTI INDESIDERATI E TOSSICITA'

- sedazione, confusione, vertigine
  - nausea, vomito, diarrea - visione offuscata
  - rash cutanei
  - iponatremia
  - ridotta attività anticoncezionale
  - discrasie ematiche - leucopenia benigna
- 
- rara anemia anaplastica, agranulocitosi; rara sindrome di Stevens-Johnson
  - rari problemi cardiaci; rare psicosi



# CARBAMAZEPINA – *Precauzioni e controindicazioni*

Drug	Indications	Possible Side effects	Some Potential Interactions	Precautions and Contraindications
<b>Carbamazepine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropathic pain</li> <li>• Seizures</li> <li>• Trigeminal neuralgia (pain)</li> <li>• Mania</li> </ul> <p><b>Unlabeled/alternate use</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RLS / PTSD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suicidal thoughts</li> <li>• Urticaria</li> <li>• Stevens Johnson's syndrome (SJS)</li> <li>• Ataxia</li> <li>• Drowsiness</li> <li>• Psychosis</li> <li>• Sedation</li> <li>• Syncope</li> <li>• Bone marrow suppression</li> <li>• Hyponatremia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dabigatran</li> <li>• Valproic acid</li> <li>• MAOIs / SSRIs</li> <li>• CCBs</li> <li>• Haloperidol</li> <li>• Macrolide antibiotics</li> <li>• Phenytoin</li> <li>• Tadalafil</li> <li>• VKAs</li> <li>• Ethanol</li> </ul>	<p><b><u>Precautions:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiac or hepatic disease</li> <li>• Renal failure</li> <li>• Glaucoma (↑intraocular pressure)</li> <li>• Prostatic hyperplasia</li> </ul> <p><b><u>Contraindications:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensitivity to drug</li> <li>• Bone marrow depression</li> <li>• Within 14 day of MAOIs use</li> </ul>

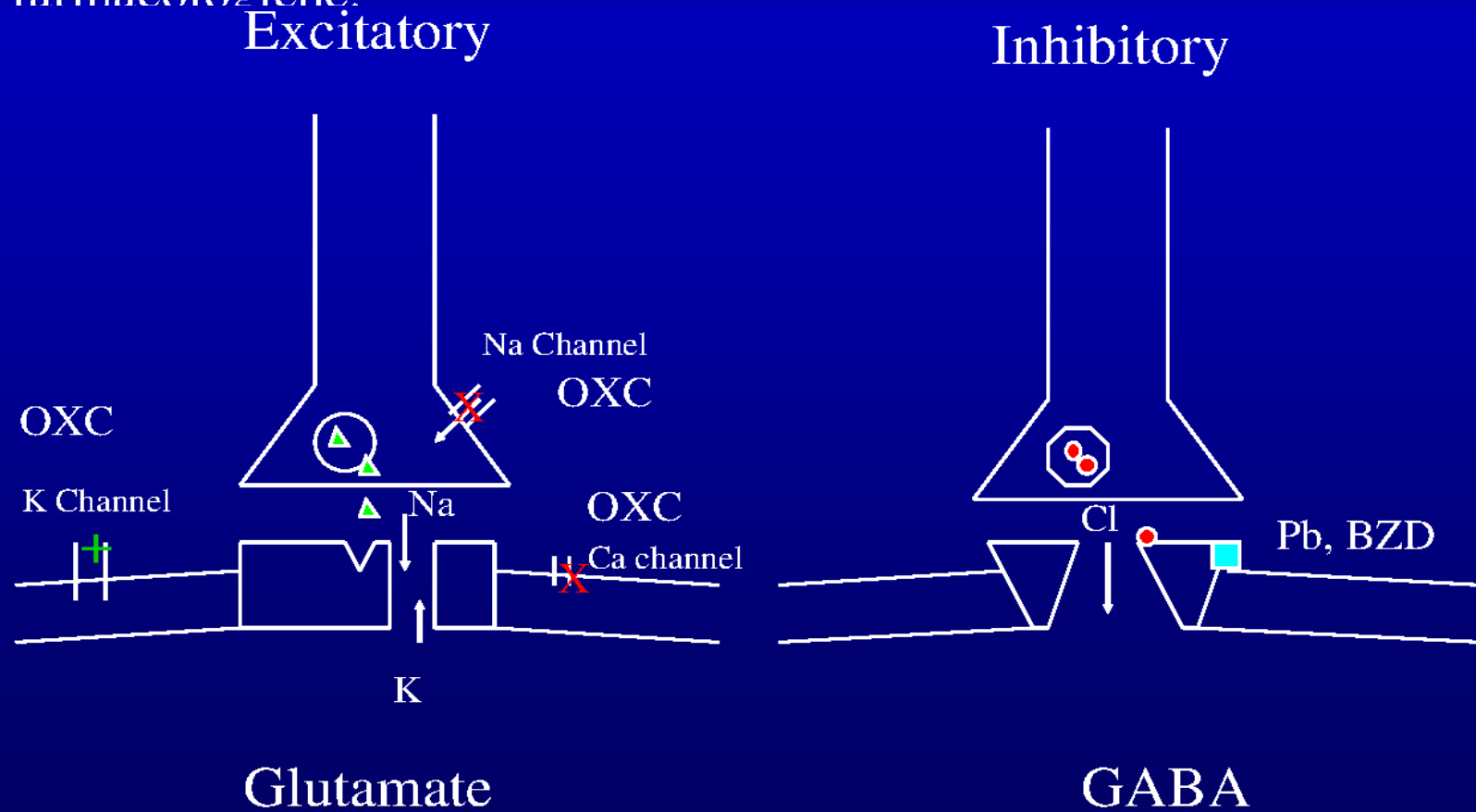
## CONTROINDICAZIONI:

- anomalie della conduzione atrio-ventricolare;
- anamnesi di mielodepressione, porfiria
- danno epatico o renale;
- cardiopatia,
- glaucoma;
- gravidanza (difetti del tubo neurale), allattamento.

# OXCARBAZEPINA

E' una molecola strutturalmente correlata alla carbamazepina, della quale condivide il meccanismo d'azione. Si trasforma in un metabolita attivo diverso.

Lo spettro d'azione è sovrapponibile a quello della carbamazepina. Meno effetti collaterali, migliore farmacocinetica, scarse interazioni farmacologiche.





# OXCARBAZEPINA

## ■ Vantaggi:

### ■ Ridotte interazioni farmacologiche

- Basso legame alle proteine plasmatiche (40%)
- Bassa induzione degli enzimi microsomiali epatici
- MHD eliminato attraverso il rene (96%)

## ■ Effetti collaterali:

### ■ Molto comuni nei bambini

#### ■ CNS

- Sonnolenza
- Cefalea
- Vertigini

#### ■ GI

- Nausea/ vomito

### ■ Rash (4-5%) Potenzialmente gravi

- Forme reversibili
- 27% reattività crociata con la carbamazepina

# PRIMIDONE (Mysoline®)

## MECCANISMO D'AZIONE

viene ampiamente trasformato in fenilmetilmalonamide (PEMA) e a fenobarbitale, entrambi metaboliti attivi responsabili della sua azione antiepilettica.

È essenziale iniziare il primidone con una dose bassa (125 mg) e aumentarla nell'arco di parecchie settimane.

## FARMACOCINETICA

Somministrazione: Orale: 10-20 mg/kg/die

Assorbimento: Completo e rapido

Distribuzione: Legame prot 40-60% Emivita plasm 4-12 ore

Metabolismo: Epatico: ampio Induzione di enzimi

Eliminazione: Renale



## USI TERAPEUTICI

Stato di male epilettico

- Crisi parziali. Crisi tonico-cloniche generalizzate

## EFFETTI COLLATERALI

- Sonnolenza. Iperattività (bambini).
- DEPRESSIONE RESPIRATORIA
- Dermatite esfoliativa. Disordini ematologici.

## Usi terapeutici

E' oggi scarsamente utilizzato

- crisi tonico-cloniche generalizzate, anche secondariamente

# FENOBARBITALE (Gardenale, Luminale®)

## FARMACOCINETICA

Somministrazione:	Orale: 1.3-3.5 mg/kg/die
Assorbimento:	Completo ma lento
Distribuzione:	Legame prot 40-60% Emivita plasm 24-140 ore
Metabolismo:	Epatico: ampio <u>Induzione di enzimi</u>
Eliminazione:	Renale pH-dipendente (aumento a pH alcalino)



## USI TERAPEUTICI COME ANTIEPILETTICO

- Crisi parziali. Crisi tonico-cloniche generalizzate. Può essere efficace nelle crisi di assenza atipica, atoniche e toniche.
- Stato di male epilettico

## EFFETTI COLLATERALI

- Può essere sedativo negli adulti e provocare disturbi del comportamento e ipercinesia nei bambini. Alla sospensione, possono verificarsi crisi di rimbalzo.
- Il controllo delle concentrazioni plasmatiche è meno utile rispetto ad altri farmaci poiché si verifica tolleranza.
- Dermatite esfoliativa. Disordini ematologici.
- **DEPRESSIONE RESPIRATORIA**
- **INIBISCE IL RIFLESSO DEL SUCCHIAMENTO NEL LATTANTE**

# Acido VALPROICO (Depakin®)

1E 2I ?

## MECCANISMO D'AZIONE

E' in grado di interagire con le correnti  $\text{Na}^+$  È stato descritto un effetto del farmaco nel facilitare la *decarbossilasi dell'acido glutammico* (GAD) e aumentare la sintesi del GABA. Più recentemente si è osservato un effetto inibitorio del valproato su un trasportatore del GABA, il GAT-1. A concentrazioni molto alte aumenta la conduttanza di membrana al potassio.

## FARMACOCINETICA

Somministrazione:	Orale: 20-40 mg/kg/die
Assorbimento:	Completo e rapido
Distribuzione:	Legame prot 94% - Emivita plasm 8-15 ore
Metabolismo:	Epatico ampio - <b>INIBITORE</b>
Eliminazione:	Renale – Latte materno (1-10%)



## **Meccanismi d'azione**

- stimolo della sintesi e/o inibizione della degradazione di GABA
- blocco “fenitoino-simile” dei canali  $\text{Na}^+$
- inibizione di canali al  $\text{Ca}^{2+}$  e riduzione del rilascio di glutammato

## **Interazioni farmacologiche:**

L'acido Valproico inibisce il metabolismo di diversi farmaci :

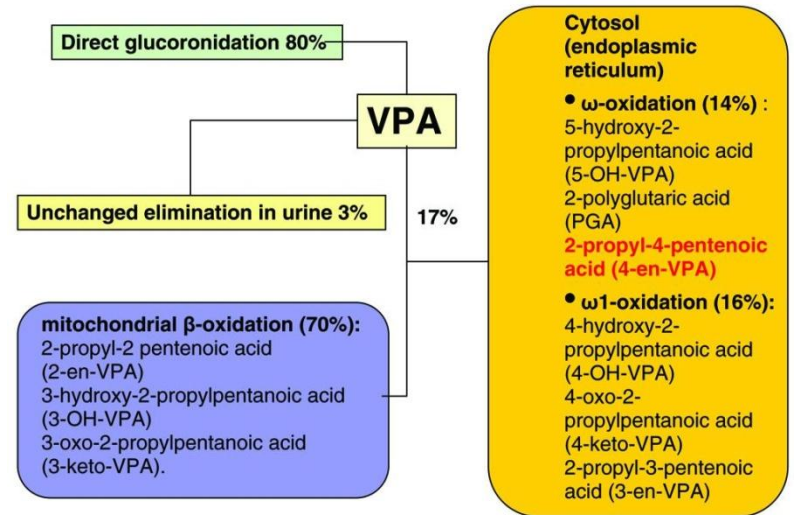
- fenobarbital,
- primidone,
- carbamazepina,
- Fenitoina

portando ad un aumento del livello plasmatico di questi farmaci.



# Acido VALPROICO (Depakin®)

- Ha un **EFFETTO INIBITORIO** sul citocromo P 450 e su UDP-glucuronosyltransferase (UGT).
- Possono **ridurre i livelli plasmatici di AV** gli induttori enzimatici (fenitoina, fenobarbital e carbamazepina; carbapenemi, rifampicina, meflochina)
- Possono **umentare i livelli plasmatici di AV** felbamato, cimetidina, eritromicina, e farmaci ad elevato legame proteico come ad es. ASA.



## USI TERAPEUTICI

- **Farmaco di scelta** nell'epilessia generalizzata primaria, nelle assenze generalizzate e nelle crisi miocloniche
- Controllo delle crisi tonico-cloniche, in particolare nell'epilessia generalizzata primaria.
- Crisi di assenza atipica, atoniche e toniche.

# Acido VALPROICO

(Depakin®)

## EFFETTI INDESIDERATI

- Irritazione gastrica, nausea, atassia e tremore; aumento dell'appetito e aumento di peso; perdita transitoria dei capelli (possono ricrescere ricci), edemi
- Sedazione (raramente letargia e confusione, associate a dosi iniziali troppo alte) aggressività, iperattività e disturbi del comportamento sintomi extrapiramidali, demenza,

## **TOSSICITÀ EPATICA**

**iperammoniemia**, insufficienza epatica, soprattutto in bambini di età inferiore ai 3 anni e in quelli con disturbi metabolici o degenerativi, Cerebropatia organica o gravi crisi associate a ritardo mentale, di solito nei primi 6 mesi di terapia e in politerapia.

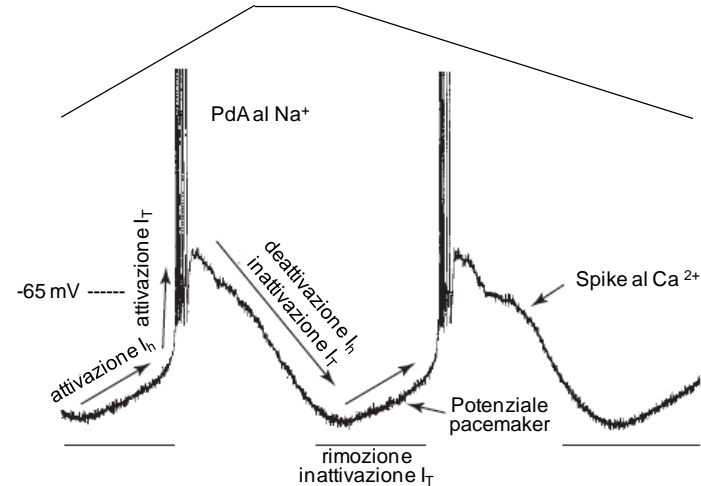
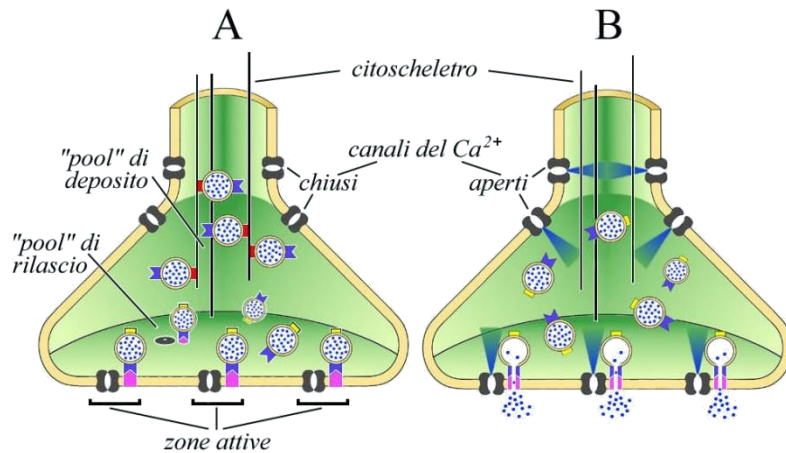
## **ALTERAZIONI EMATICHE O EPATICHE**

Leucopenia, pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi, riduzione del fibrinogeno trombocitopenia e inibizione dell'aggregazione piastrinica. L'utilizzo contemporaneo di salicilati deve essere interrotto.

## **PANCREATITE**

## MECCANISMO D'AZIONE

Il suo meccanismo d'azione è legato alla *riduzione delle correnti del calcio a bassa soglia nei neuroni talamici*.

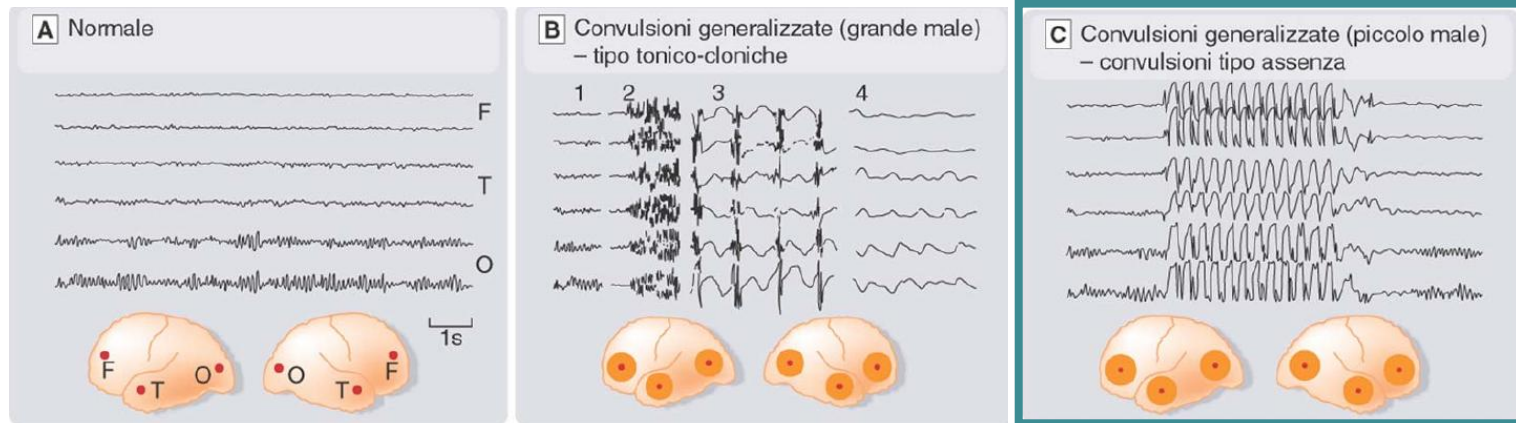


## FARMACOCINETICA

- Somministrazione: Orale: 15-25 mg/kg/die
- Assorbimento: Completo e rapido
- Distribuzione: **NON si LEGA ALLE PROTEINE PLASMATICHE**
- Emivita plasm: 30-60 ore
- Metabolismo: Epatico ampio (75%)
- Eliminazione: Renale (25% escreto immodificato)



# ETOSUCCIMIDE (Zarontin®)



## USI TERAPEUTICI

- crisi di assenza semplice; crisi miocloniche
- crisi di assenza atipica, atoniche e toniche.
- trattamento del piccolo male

## EFFETTI INDESIDERATI

- Disturbi gastrointestinali, calo di peso, sonnolenza, vertigini, atassia, discinesie, singhiozzo, fotofobia, cefalea, depressione e euforia lieve.
- irritabilità, iperattività, disturbi del sonno, terrore notturno, incapacità di concentrazione, aggressività, stati psicotici
- rash, insufficienza epatica e renale, disturbi ematologici (agranulocitosi e anemia aplastica) lupus eritematoso sistemico ; sindrome di Stevens-Johnson;

## Usi terapeutici

- farmaco di prima scelta nelle assenze



## VIGABATRIN

FDA 1997

E' stato il primo farmaco antiepilettico disegnato sulla base del meccanismo d'azione presunto, introdotto in clinica in Europa nel 1989. Derivato sintetico strutturalmente simile al GABA, inibitore irreversibile dell'enzima GABA-transaminasi, previene la degradazione del neurotrasmettitore aumentandone i livelli sinaptici.

Indicato nelle crisi parziali refrattarie ad altri farmaci e negli spasmi infantili.

Effetti collaterali di tipo psichiatrico e neurologico; in particolare, provoca restrizione del campo visivo, che ne limita l'uso.

## TIAGABINA

FDA 1997

Inibitore irreversibile del trasportatore del GABA, blocca il reuptake del neurotrasmettitore a livello neuronale e gliale, aumentandone la disponibilità sinaptica.

Indicato nelle crisi parziali refrattarie ad altri farmaci.

Effetti collaterali di tipo neurologico (vertigini).

## GABAPENTIN

FDA 1994

Molecola strutturalmente simile al GABA, che non interagisce con i recettori GABA ma si lega a siti specifici nel SNC (canali al  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L). Inibisce la trasmissione glutamatergica? Potenzia l'inibizione GABAergica, stimolando la sintesi e/o inibendo il metabolismo del GABA?

Efficace nelle crisi parziali, anche secondariamente generalizzate. Ha pochi effetti collaterali e scarse interazioni farmacologiche.

## LEVETIRACETAM

il più recente: FDA 1999

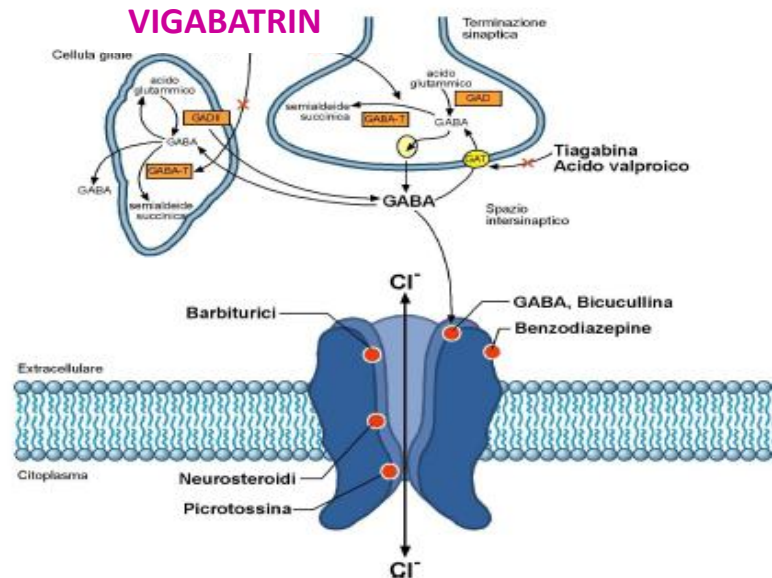
Analogo strutturale del piracetam, farmaco nootropo. Il meccanismo d'azione è tuttora oscuro: non interagisce con i consueti target molecolari.

Efficace nelle crisi parziali, anche secondariamente generalizzate. Farmaco ben tollerato: lievi effetti collaterali di tipo neurologico.

I **nootropi**, conosciuti anche come "**smart drugs**" e **smart nutrients**, sono sostanze che aumentano le capacità cognitive dell'essere umano (abilità e funzionalità del cervello).

## MECCANISMO D'AZIONE

Potenza il sistema inibitorio agendo come **inibitore irreversibile** della GABA-T e riducendo la degradazione GABA. Occorrono circa tre giorni per la rigenerazione della GABA-T



## FARMACOCINETICA

Somministrazione: Orale: 1200 mg/die

Assorbimento: Completo e rapido

Distribuzione: Legame prot NO Emivita plasm 6 ore

Metabolismo: Scarso

Eliminazione: Renale



# VIGABATRIN (Sabril<sup>®</sup>)

## USI TERAPEUTICI

- epilessia parziale con o senza generalizzazione secondaria, in associazione con altri trattamenti antiepilettici;
- limitato ai pazienti nei quali tutte le altre opzioni siano inadeguate o non tollerate.
- in monoterapia nel controllo degli spasmi infantili della sindrome di West.

## EFFETTI INDESIDERATI

- Sonnolenza (raramente sedazione marcata, *stupor* e confusione con onde lente non specifiche all'EEG), **difetti del campo visivo (diplopia) fotofobia e disturbi della retina (atrofia retinica periferica) neurite ottica e atrofia ottica**
- vertigini, nervosismo, irritabilità, eccitazione, agitazione (soprattutto nei bambini) depressione, disturbi del pensiero, cefalea, nistagmo, atassia, tremore, parestesie, concentrazione alterata; disturbi della memoria,
- aumento di peso, edemi, disturbi gastrointestinali, alopecia, rash lieve diminuzione dell'emoglobina

# TOPIRAMATO

6E, 1E, ?

## MECCANISMO d'AZIONE

Tra i meccanismi descritti: blocco di canali al Na<sup>+</sup> e al Ca<sup>2+</sup>, blocco dei recettori AMPA/kainato, facilitazione GABAergica con un'azione stimolante l'ingresso di ioni cloro nel canale del GABA su un sito di legame diverso da quello delle benzodiazepine.

## FARMACOCINETICA:

è assorbito bene dall'intestino, il 30% è metabolizzato dal fegato e il restante è eliminato immutato dal rene.

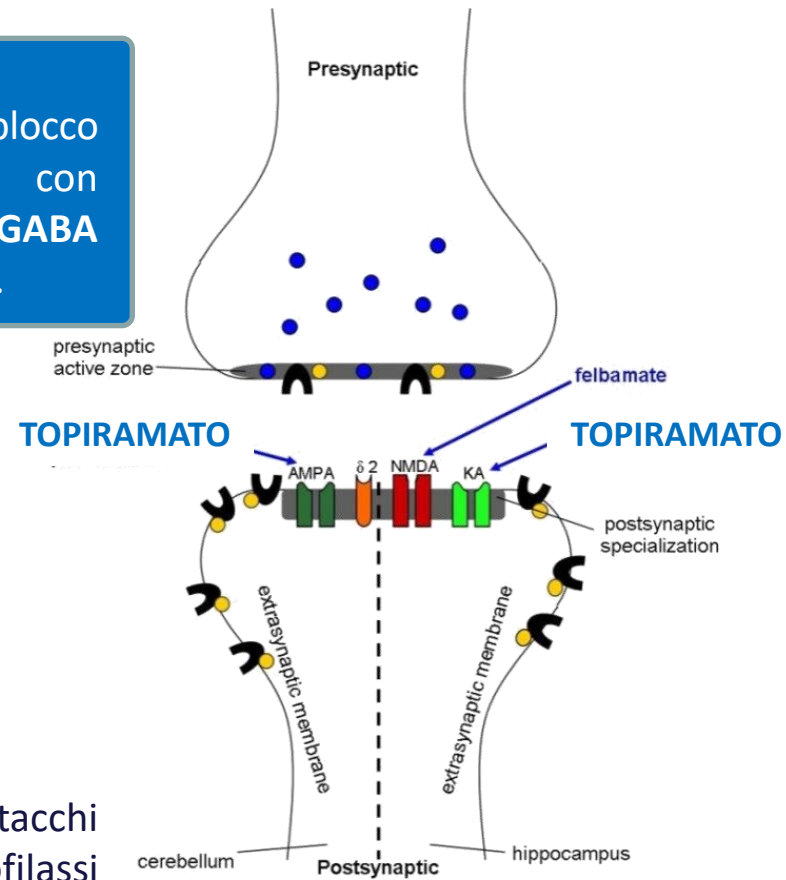
T1/2 di circa 20-25 ore.



## USI TERAPEUTICI:

efficace negli attacchi parziali refrattari, sia negli attacchi generalizzati secondari. Utilizzato anche nella profilassi dell'**emicrania** in soggetti adulti che non abbiano risposto o siano intolleranti alle terapie standard. Crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut

EFFETTI AVVERSI: sedazione, capogiri, sonnolenza, nervosismo, confusione, nausea, perdita di peso e effetti teratogeni sul feto. Il topiramato è stato associato a **miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso, in genere entro un mese dall'inizio del trattamento**. Sono stati riportati anche versamenti coroideali che provocano uno spostamento in avanti del cristallino e dell'iride.





## MECCANISMO d'AZIONE

Inibitore **irreversibile** del GABA-t, blocca il reuptake del GABA a livello neuronale e gliale e ne aumenta la disponibilità sinaptica

## FARMACOCINETICA:

Ben assorbito per via orale, il legame alle proteine plasmatiche è del 95%. L'escrezione principalmente biliare

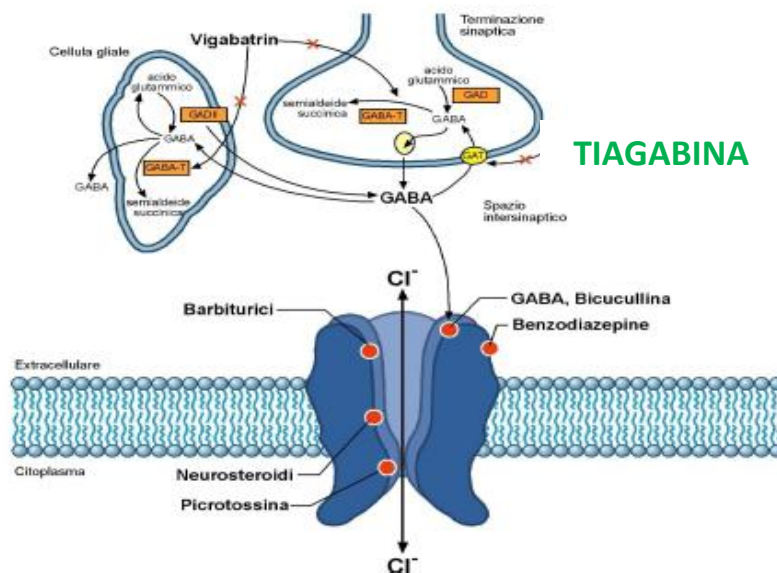


## USI TERAPEUTICI:

Trattamento in associazione nelle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria non sufficientemente controllate con altri antiepilettici.

## EFFETTI AVVERSI:

La sonnolenza può interferire con lo svolgimento di attività complesse (per esempio la guida).  
Diarrea, vertigini, stanchezza, nervosismo, tremore, difficoltà di concentrazione, labilità emotiva, compromissione dell'eloquio.  
Raramente confusione, depressione, sonnolenza, psicosi; leucopenia.



# LAMOTRIGINA

1E

## MECCANISMO d'AZIONE:

Blocca i canali al  $\text{Na}^+$  e inibisce il rilascio di glutamato, anche tramite l'inibizione di canali al  $\text{Ca}^{2+}$  tipo N e P.

## INDICAZIONI:

**Monoterapia e trattamento aggiuntivo** nelle crisi parziali e tonico-cloniche primariamente o secondariamente generalizzate; crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut.

## EFFETTI INDESIDERATI:

rash febbre, malessere, sintomi similinfluenzali, sonnolenza. Diplopia, visione offuscata, congiuntivite, vertigini, sonnolenza, insonnia, cefalea, atassia, stanchezza, disturbi gastrointestinali (compreso il vomito), irritabilità, aggressività, tremore, agitazione, confusione.

Gravi REAZIONI CUTANEE comprese la sindrome di Stevens-Johnson\* e l'epidermolisi tossica



## Vantaggi

- Ampio spettro di attività
- Basso potenziale di teratogenicità (Assenza di malformazioni fetali nei roditori)
- Non ha effetti sedativi, migliora la cognitivtà, eccellente tollerabilità,
- interazioni con il **valproato**
- depressione bipolare (monoamine)

\*si verifica 1/100 bambini, ed è una reazione acuta da ipersensibilità che coinvolge la cute e le mucose

# Altri FARMACI ANTIEPILETTICI

---

## ZONISAMIDE

**Azione:** blocco dei canali del sodio e delle correnti del calcio, oltre a potenziamento della funzione dei recettori del GABA.

**Usi terapeutici:** epilessie parziali, ma anche generalizzate.

**Farmacocinetica:** buona disponibilità orale, tempo di dimezzamento lungo.

**Effetti avversi:** sedazione, riduzione dell'appetito, perdita di peso, calcoli renali.

## GABAPENTIN

Farmaco analogo del GABA.

**Azione:** sembra avere un'azione bloccante sui canali del calcio.

**Usi terapeutici:** è utilizzato per gli attacchi parziali e anche per gli attacchi tonico-clonici secondari.

**Farmacocinetica:** buona disponibilità orale e viene totalmente escreto immutato dai reni, questo permette al farmaco di avere scarse interazioni farmacologiche.

**Effetti avversi:** sono quelli tipici degli altri antiepilettici come sonnolenza, capogiri, nistagmo, atassia, ma l'incidenza di reazioni tossiche gravi è molto bassa.

## LEVETIRACETAM

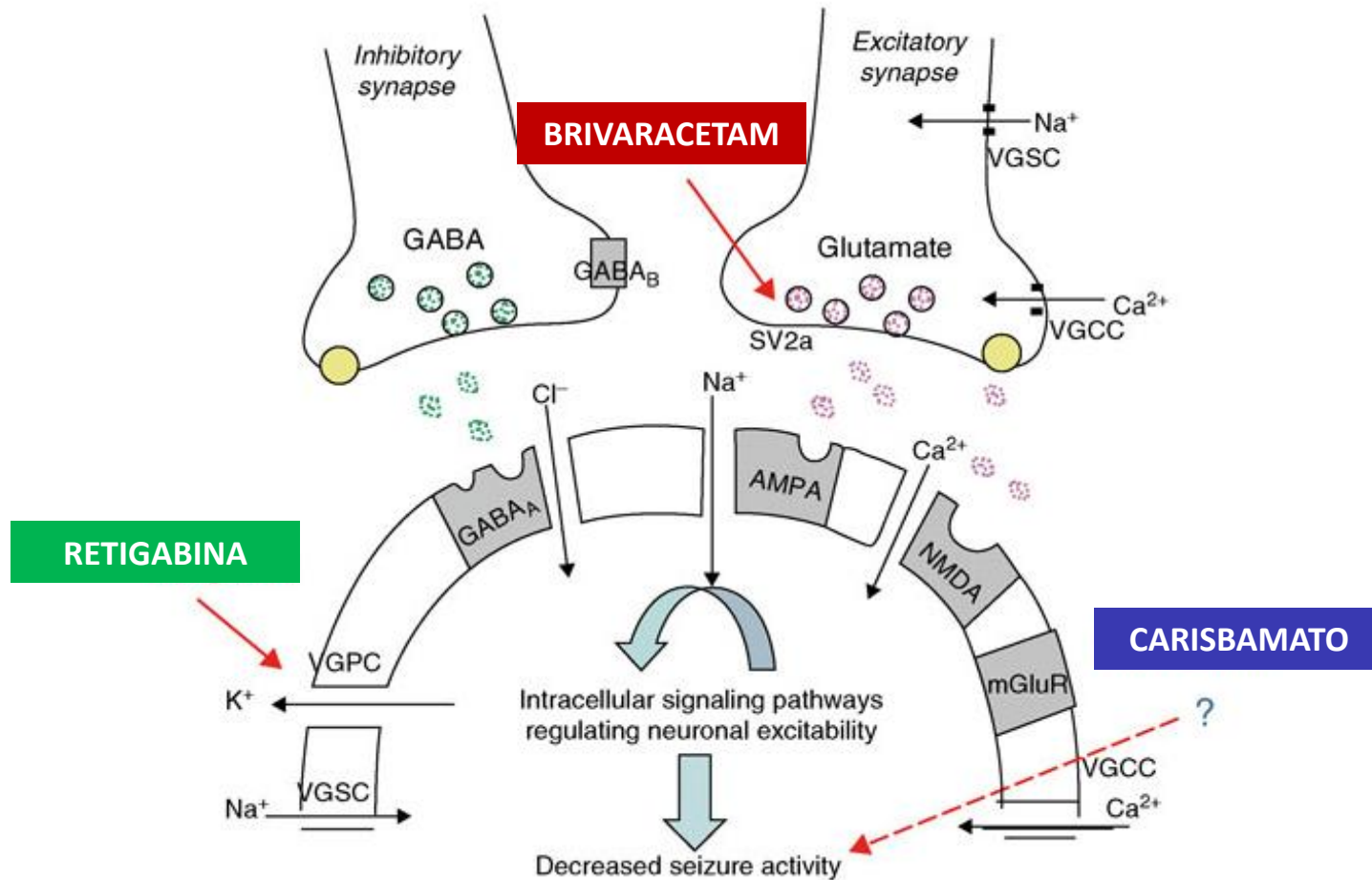
**Azioni:** inibizione della liberazione di neurotrasmettitori.

**Usi terapeutici:** viene impiegato nel controllo delle epilessie parziali refrattarie.

**Farmacocinetica:** escrezione urinaria immutato. Privo di interazioni farmacologiche e quindi un buon farmaco aggiuntivo.

**Effetti avversi:** capogiri, disturbi del sonno, cefalea, astenia, sedazione.

# Altri FARMACI ANTIEPILETTICI



# GABAPENTIN

Gabapentin e pregabalin sono due aminoacidi non naturali che presentano alcune analogie strutturali con il GABA. Tuttavia nessuna delle due molecole ha effetti sui sistemi GABAergici neuronali. La loro efficacia analgesica è dovuta all'inibizione dei canali voltaggio-dipendenti del calcio di tipo N, attraverso un legame ad alta affinità con una componente essenziale di tali canali: la subunità  $\alpha 2\delta$ . I canali del calcio di tipo N sono diffusamente distribuiti a livello dei neuroni dove tra le loro funzioni principali vi è quella di controllare il rilascio di neurotrasmettitori.

- Vantaggi:
- Non è metabolizzato, non è legato alle proteine plasmatiche e non interagisce con farmaci è escreto attraverso il rene
- Utile se è presente ansia, insonnia, **terapia del dolore**
- Modesti e rari effetti collaterali: sonnolenza, astenia, tremore, diplopia, vertigini, atassia, cefalea, nausea, aumento di peso.
- Svantaggi:
- Anticonvulsivante, poco efficace
- Può produrre sedazione



# Meccanismi d'azione innovativi

- **Levetiracetam**

Legame alla proteina SV2A

- **Retigabina**

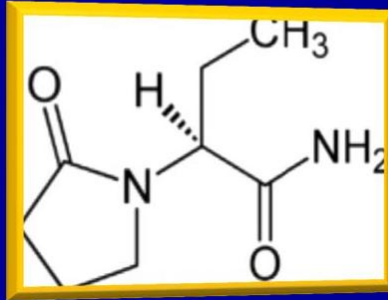
AZIONE SUI CANALI  
DEL CLORO E DEL  
POTASSIO

- **Lacosamide**

Azione sui canali del sodio  
voltage dipendenti

MODULATORE CRMP-2

# LEVETIRACETAM



## *Meccanismo d'azione*

Interagisce con una proteina vescicolare sinaptica "SV2A"

Interagisce con i recettori del GABA e con quelli della glicina

Sopprime moderatamente le correnti delayed rectifier del K<sup>+</sup>

Inibisce le correnti HVA del Ca<sup>++</sup>

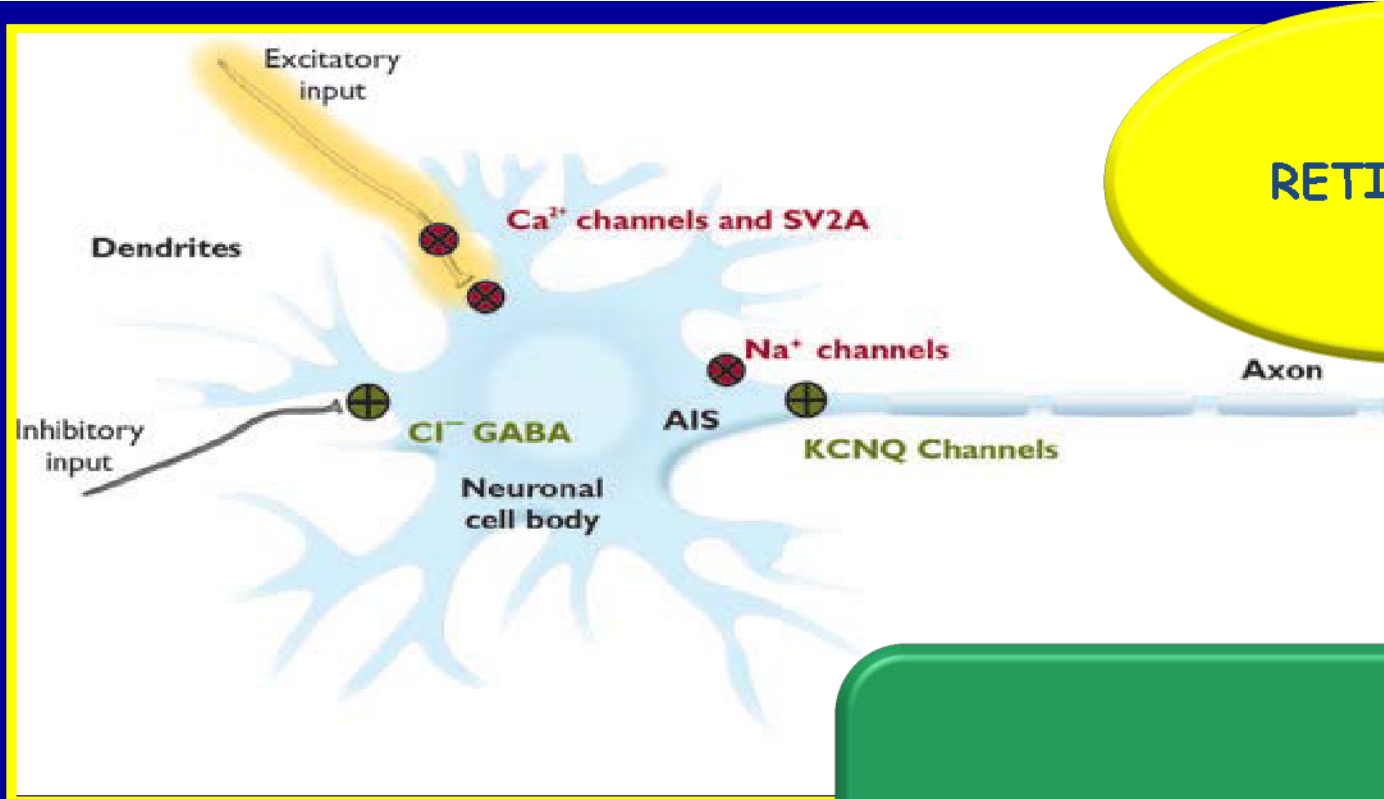
Usato da solo o in associazione nelle crisi

*Generalizzate*

*Parziali*

Viene metabolizzato a livello del gruppo acetamidico, non è legato alle proteine plasmatiche e non interagisce con altri farmaci, è escreto attraverso il rene.

Modesti e rari effetti collaterali: sonnolenza, astenia, infezioni, vertigini, cefalea.



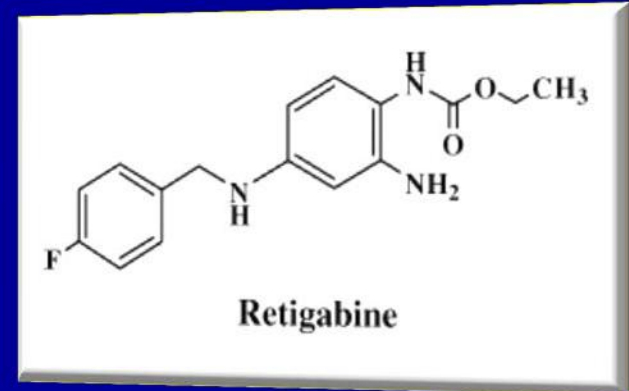
**RETIGABINA**

**AGISCE SUI CANALI DEL POTASSIO**

**AGISCE SUI CANALI DEL CLORO**

# RETIGABINA: FARMACOCINETICA

- Biodisponibilità del 60% per os
- picco di concentrazione raggiunta entro 1-2 h
- legame alle proteine plasmatiche non supera 80%
- ampiamente metabolizzato per idrolisi / acetilazione e glucuronidazione senza coinvolgere vie metaboliche CYP-mediate
- eliminazione principalmente per via renale.

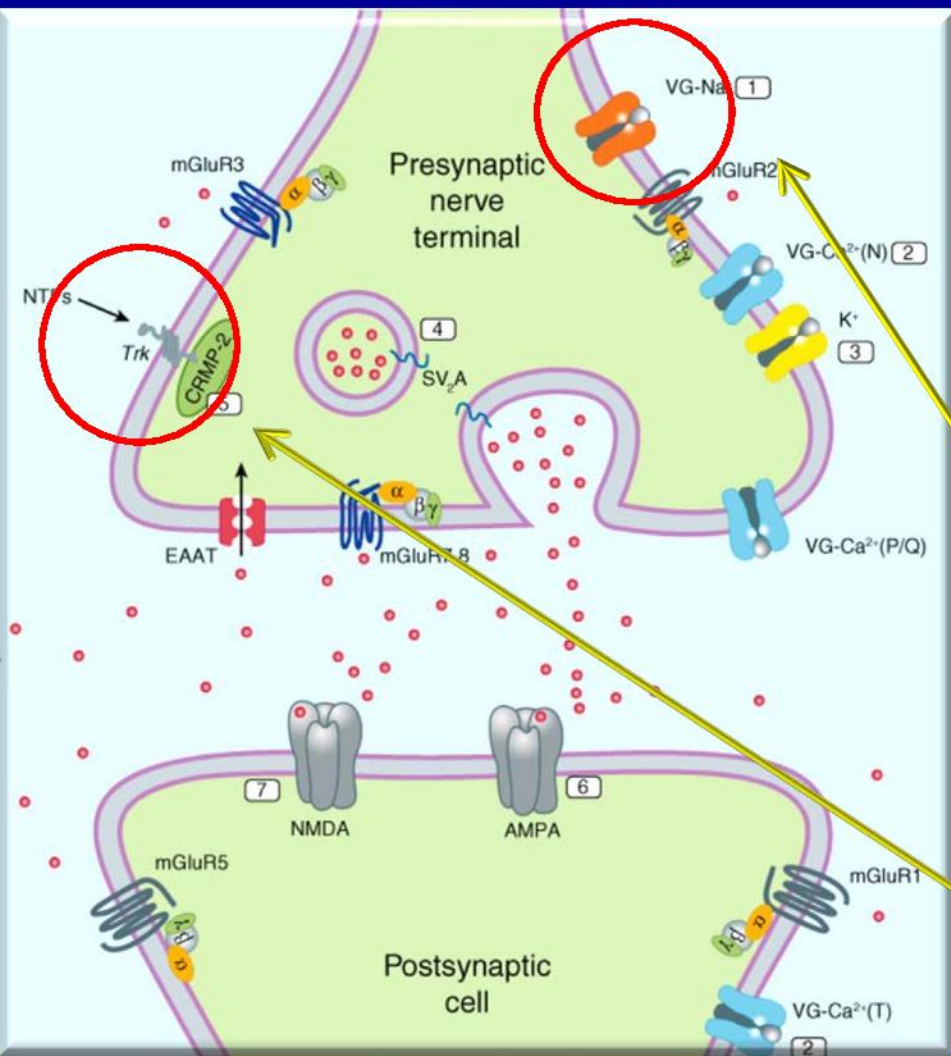


## Effetti collaterali

disturbi urinari e urolitiasi  
disturbi psicotici  
vertigini  
sonnolenza e astenia  
prolungamento  
dell'intervallo QT

Non interferisce con i principali isoenzimi del citocromo P450, il rischio di interazioni farmacocinetiche, è bassa nei pazienti con normale funzionalità renale.





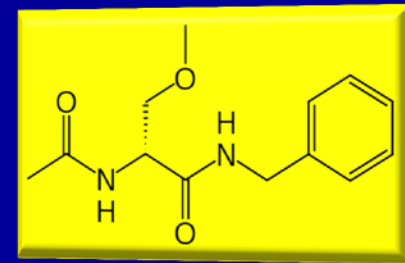
**AGISCE SUI  
CANALI DEL  
SODIO**

**MODULATORE  
CRMP-2**





# LACOSAMIDE: FARMACOCINETICA



- Rapidamente e completamente assorbito dal tratto gastrointestinale
- basso legame alle proteine plasmatiche < 15%
- scarso metabolismo di primo passaggio con limitata trasformazione nel suo principale metabolita inattivo O-desmetil (Cawello et al, 2004;. Doty et al, 2007;. Thomas et al., 2006)
- presenta una farmacocinetica lineare (Horstmann et al., 2002).
- picco di concentrazione sierica dopo 1-2 h
- emivita di circa 13 h
- escreto quasi interamente nelle urine.

## EFFETTI COLLATERALI

- vertigini
- diplopia, visione offuscata
- nausea, vomito
- alterazione della coordinazione

**PRESENTA UN BASSO POTENZIALE DI  
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE**

# FARMACI ANTIEPILETTICI

## meccanismi d'azione

Bloccanti i canali del $\text{Na}^+$ ( <i>inattivati</i> ):	fenitoina, fosfenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, lamotrigina, topiramato, zonisamide, lacosamide				
Bloccanti i canali del $\text{Ca}^{++}$	<table><tr><td>tipo T:</td><td>etosuccimide, valproato, zonisamide</td></tr><tr><td>tipo N &amp; P/Q:</td><td>lamotrigina</td></tr></table>	tipo T:	etosuccimide, valproato, zonisamide	tipo N & P/Q:	lamotrigina
tipo T:	etosuccimide, valproato, zonisamide				
tipo N & P/Q:	lamotrigina				
Ligandi subunità $\alpha_2\delta$ ( <i>canale del <math>\text{Ca}^{++}</math></i> ):	gabapentina, pregabalin				
Farmaci GABA-ergici:	barbiturici, benzodiazepine, valproato, tiagabina, vigabatrina, zonisamide				
Ligandi proteina vescicolare $\text{SV}_2\text{A}$ :	levetiracetam				
Antagonisti recettori glutamato:	topiramato (AMPA), felbamato (NMDA)				
Attivatori dei canali del $\text{K}^+$ :	retigabina				

# Criteria generali di terapia antiepilettica (1)

## INIZIO DELLA TERAPIA

- La terapia deve iniziare subito dopo la prima crisi riconosciuta come epilettica

## SCELTA DEL FARMACO

- Crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche
  - carbamazepina, fenitoina, acido valproico o fenobarbital
  - nelle forme resistenti si possono associare i nuovi antiepilettici vigabatrin, gabapentin, lamotrigina o felbamato
- Assenze semplici
  - acido valproico, etosuccimide
- Trattamento di forme particolari
  - Assenze atipiche, miocloniche ed atoniche: acido valproico o clonazepam
  - Spasmi infantili o Sindrome di West: ACTH
  - Sindrome di Lennox-Gastaut: felbamato
  - Stato di male: diazepam o lorazepam e.v.  
fenitoina o fenobarbital e.v.  
anestesia generale con barbiturici ad azione rapida
  - Convulsioni febbrili: fenobarbital o acido valproico



# Farmaci per il trattamento dell'epilessia

- Tipo di crisi
- **Parziale**
- Semplice e parziale complessa, secondaria generalizzata tonico-clonica
- **Generalizzata**
- Assenza tipica e atipica
- Mioclonia
- Tonico-clonica
- Atonica

- Farmaco di prima linea
- **Parziale**
- **Carbamazepina, fenitoina**
- **Generalizzata**
- **Etosuccimide, acido valproico, fenobarbital**
- **Acido valproico**
- **Acido valproico, fenitoina**
- **Acido valproico, felbamato**





# Altri antiepilettici «nuovi»

- **Felbamato:** attenua azione amminoacidi eccitatori
- **Levetiracetam Keppra®** sembra interferire con una proteina (la proteina 2A della vescicola sinaptica) che si trova nello spazio sinaptico e interviene nel rilascio di trasmettitori chimici dalle cellule nervose.
- **Topiramato Topamax®** incentiva i canali per il cloro attivati dal GABA. Inoltre inibisce la trasmissione neuroeccitatoria, attraverso l'azione sui recettori kainato e AMPA, ma non sui recettori NMDA.



# Altri antiepilettici «nuovi»

**Lamotrigina:** blocco canali  $\text{Na}^+$  voltaggio dipendenti

**Lamictal®** (avvio inibizione liberazione di aminoacidi eccitatori). Forse altri meccanismi

- **Gabapentin e Pregabalin:** probabile aumento transizione **Neurontin Lyrica®** azione GABAergica. Interazione con siti di legame specifici
- **Vigabatrin Sabril:** potenzia inibizione GABAergica: inibizione selettiva e irreversibile della GABA transaminasi, enzima deputato alla degradazione del GABA

**Altri ... anche in sperimentazione**

# MODALITA' D'IMPIEGO DEI PRINCIPALI FARMACI ANTIEPILETTICI

- Farmaci
  - Fenobarbital
  - Primidone
  - Difenilidantoina
  - Carbamazepina
  - Dipropilacetato
  - Etosuccimide
  - Benzodiazepine
- DOSE DI  
MANTENIMENTO  
(mg/KG/die) A<B
  - 2-6
  - 10-20
  - 4-12
  - 10-25
  - 20-30
  - 15-25

# NOTE GENERALI DI TERAPIA ANTIEPILETTICA

---

- accurata valutazione clinica ed EEGrafica
- rimozione di fattori causali e precipitanti
- protocolli terapeutici individuali
  
- *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*
- *aggiungere 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

# RISCHIO TERATOGENO



- L'uso di farmaci antiepilettici aumenta il rischio di teratogenicità e di difetti del tubo neurale. Per ridurre il rischio si prescrivono supplementi di folato prima e durante la gravidanza (5 mg al giorno di acido folico).
- A causa del rischio di sanguinamento neonatale associato a carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, si raccomanda la profilassi con vitamina K1 pre-parto alla madre e poi al neonato.

FARMACO	EFFETTI AVVERSI FETALI	% RISCHIO
ACIDO VALPROICO	Spina bifida, difetti SNC, microcefalia, difetti cardiaci	1-2% spina bifida
FENITOINA	<b>Sindrome fetale da idantoine:</b> arco nasale basso, strabismo, orecchie basse, bocca larga, fontanelle grandi, anomalie scheletriche, microcefalia e ritardo mentale, neuroblastoma, difetti cardiaci, palatoschisi	5-10%
CARBAMAZEPINA	Anomalie a carico del tubo neurale	1%
BENZODIAZEPINE	Labiopalatoschisi. Apnea, ipotonia, ipotermia	

La terapia farmacologica funziona nel 70-80% dei casi ricorrendo alle più collaudate molecole di prima generazione, come la [carbamazepina](#), l'etosuccimide, il [fenobarbital](#), l'acido valproico, il [primidone](#) e la fenitoina. Per il 20-30% dei pazienti che non risponde al trattamento medico tradizionale si pone il problema di utilizzare rimedi alternativi, come le molecole di seconda generazione, quali **il vigabatrin, il gabapentin, la lamotrigina, il felbamato, il topiramato, la tiagabina, il levetiracetam e l'oxcarbazepina**. Farmaci, questi ultimi, quasi sempre da utilizzare in associazione ai vecchi principi attivi, a eccezione della lamotrigina che può essere impiegata in monoterapia. Ricorrendo a questi rimedi è possibile ottenere un controllo migliore delle crisi nel 5-8% dei pazienti resistenti al trattamento farmacologico. L'intervento chirurgico è riservato a quel 20% di pazienti con epilessia parziale che non rispondono ai farmaci, che hanno una zona epilettogena unica, stabile nel tempo, non eccessivamente estesa e asportabile senza causare deficit neurologici cronici. L'indicazione principale è per l'epilessia temporale. In questo caso l'operazione guarisce completamente il disturbo nell'80% dei casi e riduce progressivamente i farmaci fino a sospenderli nel 35-50% dei pazienti che vi si sottopongono. I pazienti con epilessia farmacoresistente e che non possono sottoporsi all'intervento chirurgico, possono utilizzare la stimolazione del nervo vago, eseguita per la prima volta in Italia all'ospedale S. Martino di Genova nel 1995. Essa consiste nell'impianto di uno stimolatore elettrico in una tasca sottocutanea del torace, da cui parte un elettrocatetere che viene in seguito fissato al nervo vago di sinistra da due piccole spirali metalliche. Gli elettrodi inviano inizialmente una corrente di bassa intensità che viene in seguito gradualmente aumentata. A prevenire e a ridurre le crisi sarebbe la continuità della stimolazione, che determina modificazioni all'interno dell'encefalo tali da produrre alterazioni strutturali dei neuroni.