

♦ **Σπασμός:** η κλινική παρατήρηση ανώμαλων και ασυγχρόνιστων κινήσεων που οφείλονται σε υπερδιέγερση νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού. Υπάρχουν τουλάχιστον 20 διαφορετικά είδη σπασμών.

♦ **Επιληψία:** γενικός όρος που αφορά στη χρόνια τάση για επαναλαμβανόμενα επεισόδια σπασμών που δεν συνδέονται με εξωτερικό ερέθισμα. Δεν είναι ασθένεια, αλλά σύμπτωμα υποβόσκουσας νευρολογικής διαταραχής.

Μικρές, παροδικές μεταβολές της ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας προκαλούν ξαφνική **υπερφόρτωση**, (η διέγερση υπερισχύει της αναστολής) που εκδηλώνεται ως ανώμαλη αλλαγή της εγκεφαλικής λειτουργίας σε ότι αφορά

✓ την κίνηση

✓ τη συμπεριφορά

✓ τις αισθήσεις

**Κρυπτογενής νόσος:** αιτία άγνωστη στο 30% των περιπτώσεων (στο 70% συνδέεται με εύρημα)



- **Εγκεφαλικό τραύμα, εγκεφαλικό επεισόδιο, όγκος**
- **Κληρονομικότητα** (μεταλλάξεις διαύλων νατρίου).  
*Το οικογενειακό ιστορικό αυξάνει 2.5 φορές την πιθανότητα*
- **Δηλητηρίαση (πχ με Pb)**, χρόνια χρήση αλκοόλης κ.α. εθιστικών
- **Λοίμωξη:** μηνιγγίτιδα, ιϊκή εγκεφαλίτιδα, διφθερίτιδα κλπ
- **Ασθένειες** κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης

# Στατιστικά στοιχεία



- ▶ 1 στα 100 άτομα (>65.000.000) παρουσιάζουν κάποια μορφή επιληψίας. Στους 6 εκ των 10 η αιτία είναι άγνωστη. Πολλά παιδιά και ενήλικες (>75%) δεν λαμβάνουν θεραπεία.
- ▶ 150.000 νέα περιστατικά/έτος στις ΗΠΑ. 1/10 έχει βιώσει τουλάχιστον μία φορά στη ζωή του επιληπτικούς σπασμούς, χωρίς όμως να αναπτύξει τη νόσο.
- ▶ Στο 1/3 των ασθενών οι σπασμοί δεν ελέγχονται (φαρμακοάντοχες μορφές) ή αναπτύσσονται σοβαρές παρενέργειες.

# Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Μειώνουν συχνότητα / σοβαρότητα των σπασμών  
Δεν καταπολεμούν την υποβόσκουσα αιτία (συμπτωματική θεραπεία)

Επιτυχή όταν βελτιώνουν την ποιότητα ζωής χωρίς:

- Εθισμό
- σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες
- σοβαρές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις



## Είδος σπασμών

**Η κατάταξη βοηθά στην επιλογή κατάλληλης αγωγής**

**Εστιακές επιληψίες (μερικοί σπασμοί)** – η ηλεκτρική δραστηριότητα αρχίζει σε συγκεκριμένη εγκεφαλική εστία, αλλά μπορεί να γενικευθεί - δυσκολότερες στην αντιμετώπιση

**Γενικευμένες επιληψίες (γενικοί σπασμοί)** – η ηλεκτρική δραστηριότητα αρχίζει ταυτόχρονα και στα δύο ημισφαίρια, εκδηλώνεται με μυοκλονικούς, τονικούς, ατονικούς, κλονικούς και τονικοκλονικούς σπασμούς.

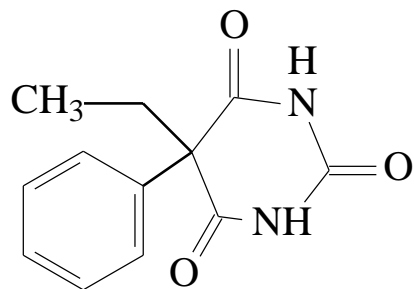
**grand mal** (τονικοκλονική επιληψία) : τονική ακαμψία, ακολουθούμενη από γενικευμένους σπασμούς

**petit mal** (αφαιρετική επιληψία): μερική ή ολική απώλεια των αισθήσεων, συχνά για μικρό διάστημα <10sec)

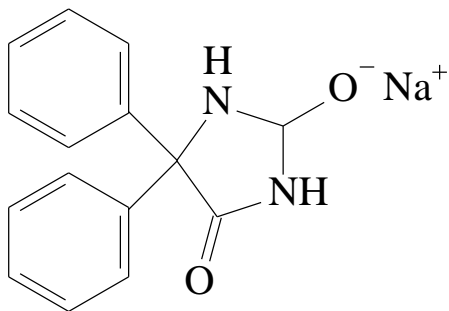
**status epilepticus** (επιληπτική κατάσταση) συνεχιζόμενες κρίσεις που διαρκούν >30 λεπτά. Το δίνουν ΟΛΕΣ ΟΙ ΜΟΡΦΕΣ. Χρειάζεται επείγουσα αντιμετώπιση με φάρμακα, διότι προκαλείται οίδημα στον εγκέφαλο και βλάβη των εγκεφαλικών νευρώνων.

## Αντιεπιληπτικά φάρμακα

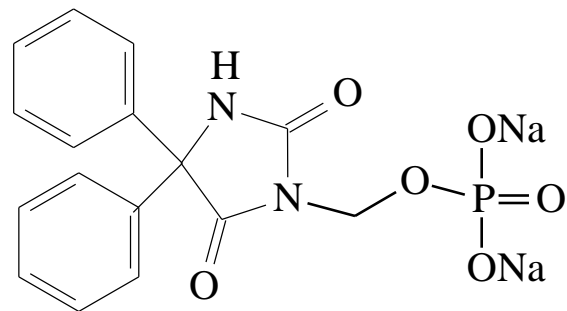
<b>1857 – Bromides</b>	<b>1974 – Carbamazepine</b>
<b>1912 – Phenobarbital</b>	<b>1993 - Felbamate, Gabapentin</b>
<b>1937 – Phenytoin</b>	<b>1995 - Lamotrigine</b>
<b>1960 – Ethosuximide</b>	<b>1997 - Topiramate, Tiagabine</b>
	<b>1999 - Levetiracetam</b>
<b>1967 – Sodium Valproate</b>	<b>2000 - Oxcarbazepine, Zonisamide</b>
<b>1975 – Clonazepam</b>	



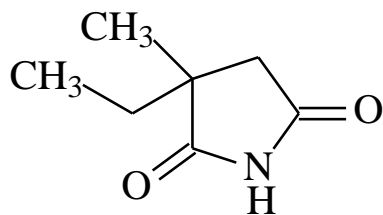
phenobarbital



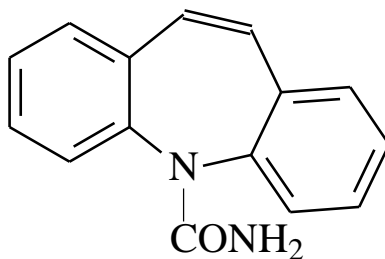
phenytoin



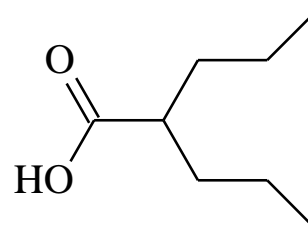
phosphenytoin



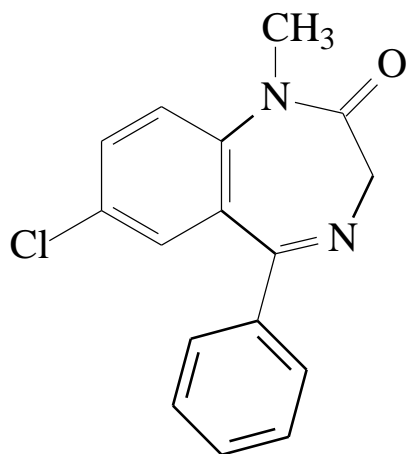
ethosuximide



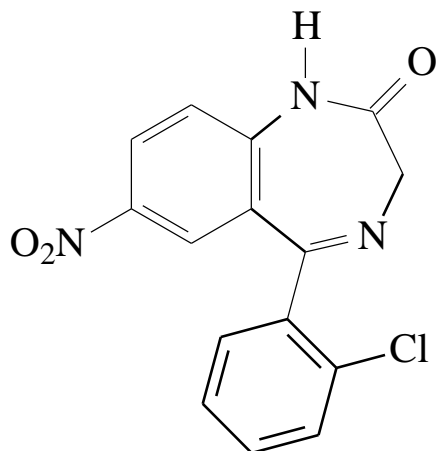
carbamazepine



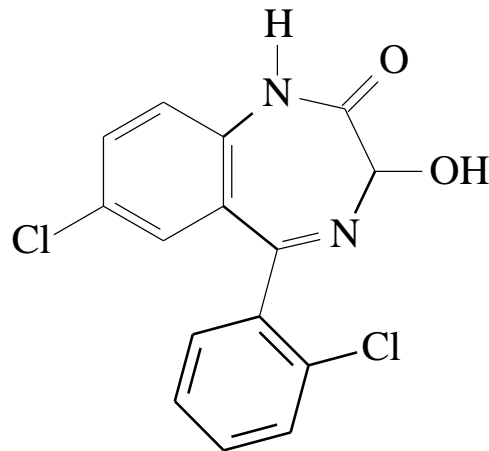
valproic acid



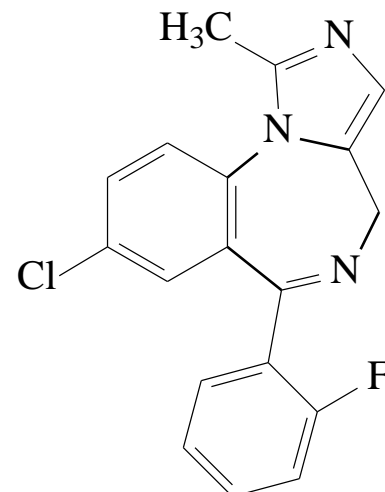
diazepam



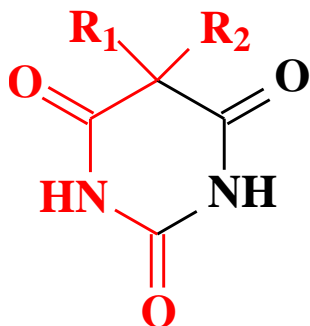
clonazepam



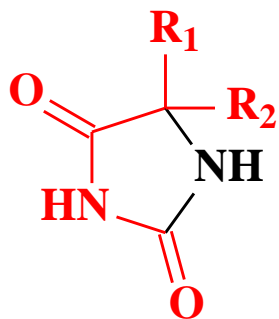
lorazepam



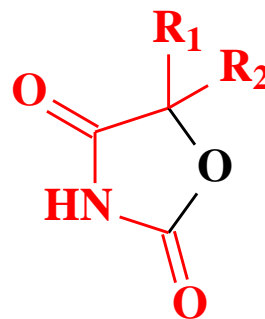
midazolam



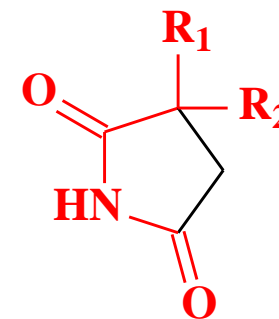
barbiturates



hydantoins



oxazolidinediones



succinimides

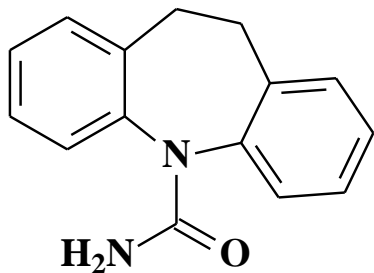
### Παλιότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα

- ✓ παράγωγα κυκλικού ουρεϊδίου - χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 30 χρόνια
- ✓ Το είδος των υποκαταστατών επηρεάζει τον τύπο των σπασμών που ελέγχουν
- ✓ Ο πενταμελής ή εξαμελής δακτύλιος πιθανώς ευθύνεται για την ανάπτυξη αλλεργίας κοινής για περισσότερα του ενός από αυτά τα φάρμακα

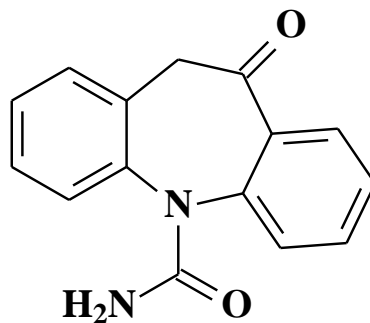
### ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (μεταβολισμός από το σύστημα του κυτοχρώματος), ηπατοτοξικότητα, αύξηση σωματικού βάρους, απώλεια μαλλιών, τερατογένεση, φ/κ συμπεριφορά

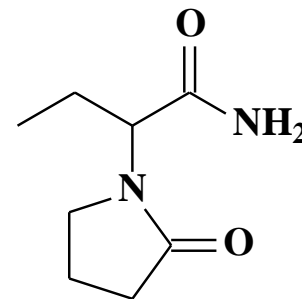




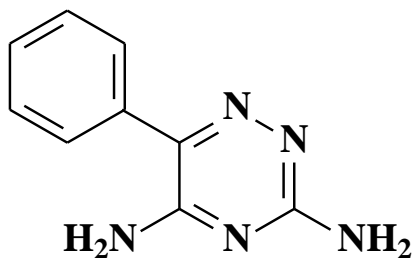
carbamazepine



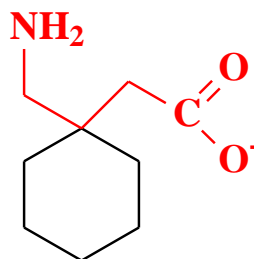
oxcarbazepine



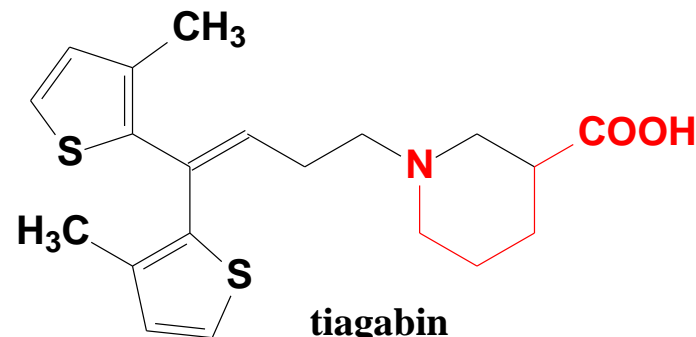
levetiracetam



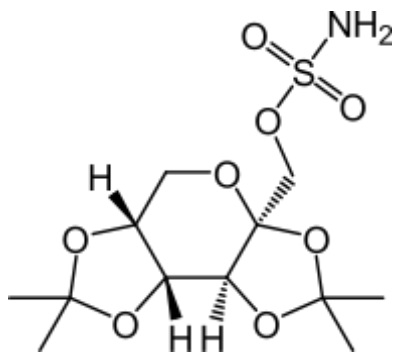
lamotrigine



gabapentin




tiagabin



topiramate

Τα νεώτερα ΑΕΦ παρουσιάζουν μεγάλη δομική ποικιλία και διαφορετικούς τρόπους δράσης


- ✓ Καλύτερα ανεκτά
- ✓ Χωρίς αλληλεπιδράσεις

 Τα νεώτερα φάρμακα παρουσιάζουν λιγότερες παρενέργειες

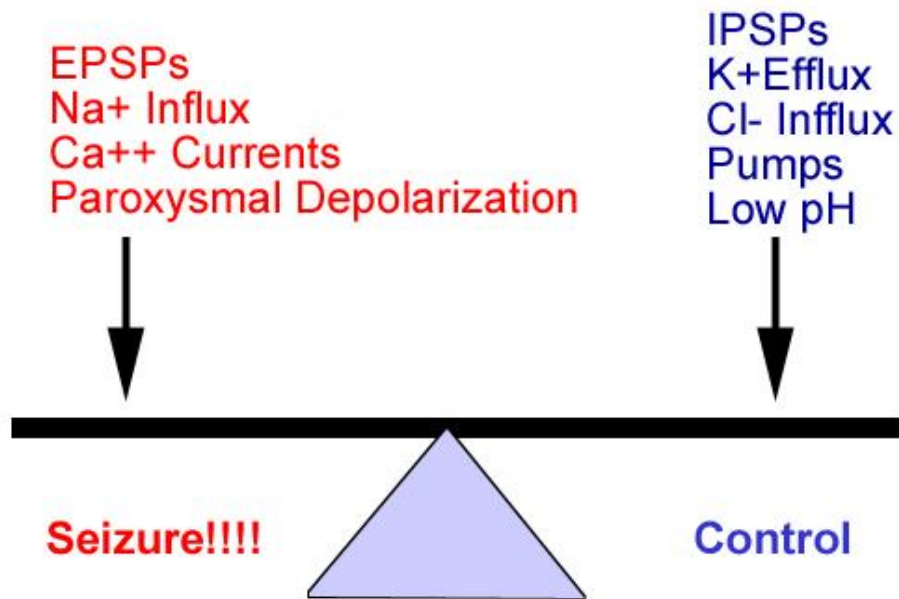
**Επιτρέπουν συνδυαστική φαρμακοθεραπεία (20%)**

Καθώς η συγκέντρωση του ΑΕΦ στο πλάσμα πρέπει να παραμείνει στα θεραπευτικά επίπεδα όλο το 24ωρο, η γνώση **μηχανισμού δράσης / φαρμακοκινητικής** είναι πολύ σημαντικές για τη χορήγηση ωφέλιμης αγωγής, κυρίως σε πολυφαρμακευτικά σχήματα.

**Απουσία σπασμών επιτυγχάνεται στο 50% των ασθενών με μονοθεραπεία, στο 20% με συνδυασμό φαρμάκων, ενώ το υπόλοιπο 30% εμφανίζει φαρμακοάντοχες μορφές της νόσου.**

 Το 20% των περιστατικών δεν ελέγχεται ικανοποιητικά:





Τα ΑΕΦ εμποδίζουν την ανάπτυξη των σπασμών: δρουν στα νευρικά κύτταρα και στις συνάψεις ευνοώντας την καταστολή, ή αναστέλλοντας τη διέγερση του ΚΝΣ

- ♦ **Διέγερση**

  - Είσοδος ιόντων Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>

  - Νευροδιαβιβαστής: γλουταμινικό, ασπαρτικό οξύ

- ♦ **Καταστολή**

  - Είσοδος ιόντων Cl<sup>-</sup>, έξοδος ιόντων K<sup>+</sup>

  - Νευροδιαβιβαστής : GABA

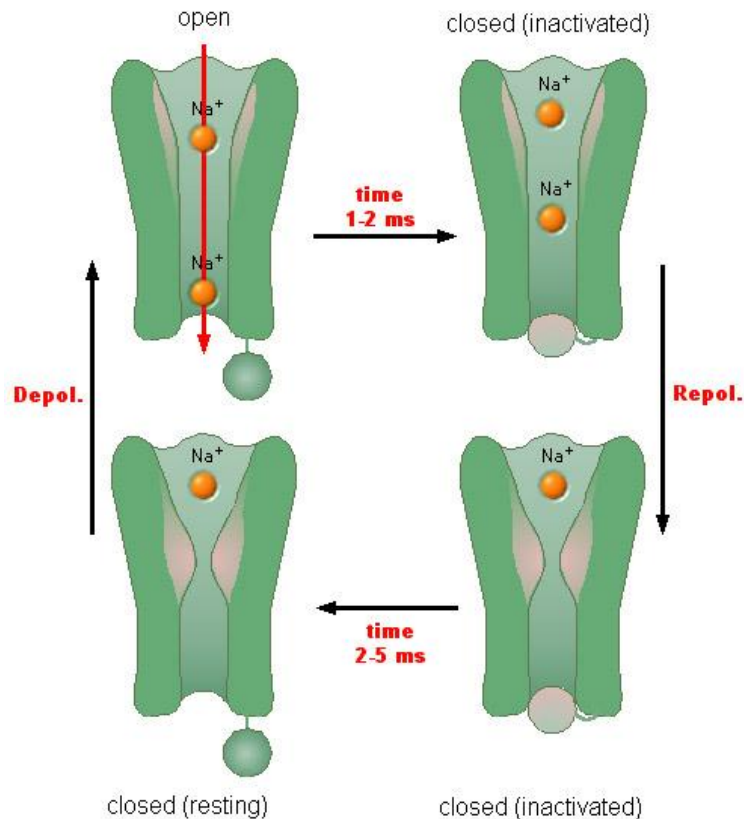
Sodium Channel	Calcium Channel	GABAERGIC	Glutamate	CA Inhibitor	Other
Phenytoin →	Ethosuximide	GABA <sub>A</sub> Agonist	NMDA receptor	Acetazolamide	Unknown
Carbamazepine →		Benzodiazepines	Felbamate		Levetiracetam
Oxcarbazepine →		Barbiturates	AMPA/Kainate r.		Hormonal
Zonisamide →		Uptake inhibitor	Topiramate		Progesterone
		Tiagabine			
Lamotrigine		GABA-transaminase	Metabotropic		
		Vigabatrine	Experimental		
		GAD modulation			
		Gabapentin			
		Valproate (?)			



Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τον κύριο μηχανισμό δράσης τους

Ορισμένα παρουσιάζουν σύνθετο ή αδιευκρίνιστο ακόμη μηχανισμό δράσης

# ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥ



- **Ανοικτός διάυλος (resting state)** => επιτρέπει την είσοδο  $\text{Na}^+$
- **Ενεργοποιημένος διάυλος (active state)** => μαζική είσοδος  $\text{Na}^+$ , ανάπτυξη δυναμικού ενεργείας
- **Απενεργοποιημένος διάυλος (inactivated state - after activation)** => ανερέθιστη περίοδος, η μεμβράνη είναι αδιαπέραστη για τα  $\text{Na}^+$  => πολλοί διάυλοι ανενεργοί. Σε ταχύτατα επαναλαμβανόμενο ερέθισμα παραμένουν ανενεργοί και το ερέθισμα δεν μεταδίδεται μέσω του άξονα.

Στους επιληπτικούς καθυστερεί η μετάβαση active → inactivated state και ελευθερώνεται πολύ γλουταμινικό οξύ

Τα ΑΕΦ σταθεροποιούν την απενεργοποιημένη διαμόρφωση και καθυστερούν την μετάβαση στην ενεργή διαμόρφωση

# ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Δίαυλοι ασβεστίου στον εγκέφαλο:

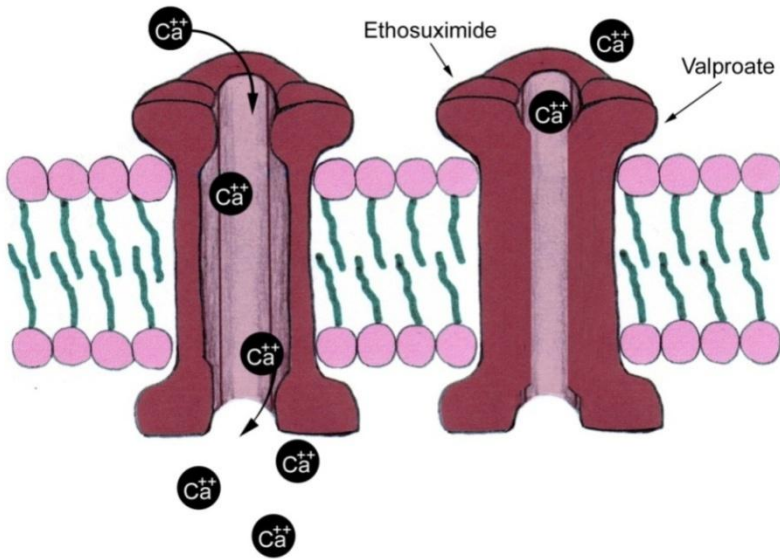
- ✓ HVA (High Voltage Activated) N, L, P/Q
- ✓ LVA (low voltage activated) T (tiny, transient-απενεργοποιούνται εύκολα)

Η λειτουργία των T-διαύλων εκπολώνει μερικώς την μεμβράνη διευκολύνοντας την ανάπτυξη δυναμικού ενεργείας: θεωρούνται «βηματοδότες» της εγκεφαλικής λειτουργίας

.....και των φλοιοθαλαμικών κυμάτων, που παρατηρούνται κατά την επιληπτική απώλεια των αισθήσεων



Reduced Current through T-Type Calcium Channels



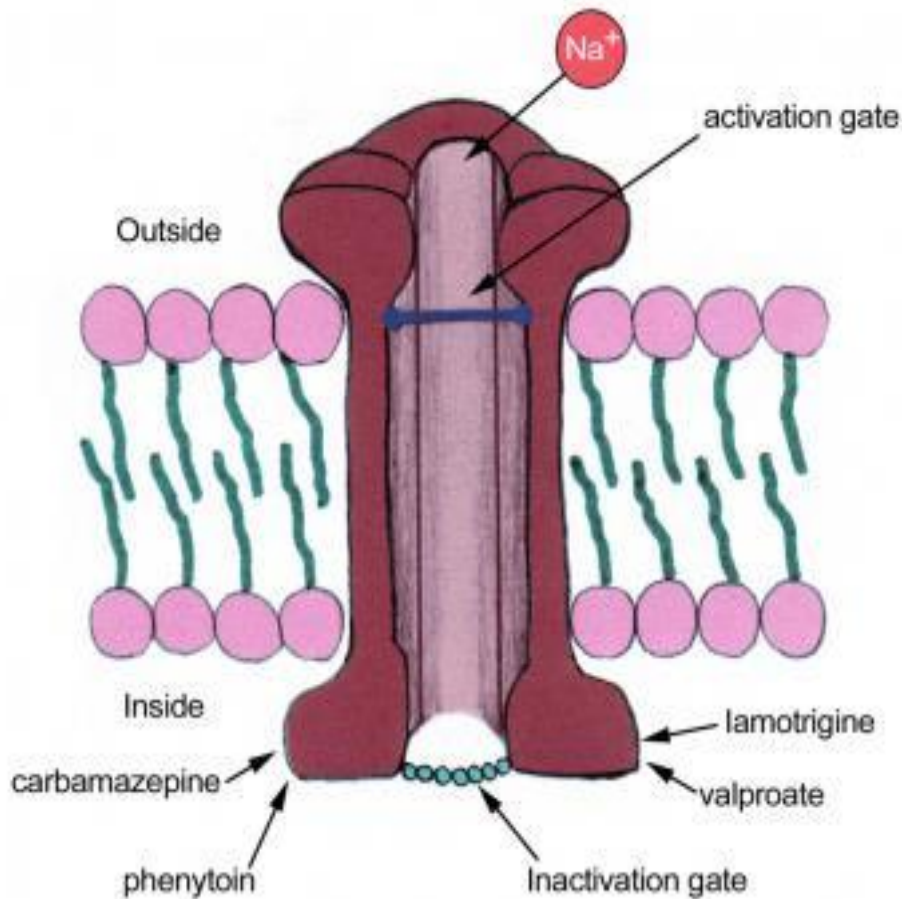
Τα ΑΕΦ που αναστέλλουν τη λειτουργία τους (ethosuccimide) είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για την αντιμετώπιση των λιποθυμικών σπασμών





# ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥ

## Enhanced Na<sup>+</sup> Channel Inactivation



Τα συνηθέστερα και καλύτερα χαρακτηρισμένα ΑΕΦ: **σταθεροποιούν την ανενεργή διαμόρφωση του διαύλου**, καθυστερώντας τη συναπτική μετάδοση των σπασμών και τη δημιουργία σπασμών μεγάλου μεγέθους

**carbamazepine**

**oxcarbazepine**

**phenytoin**

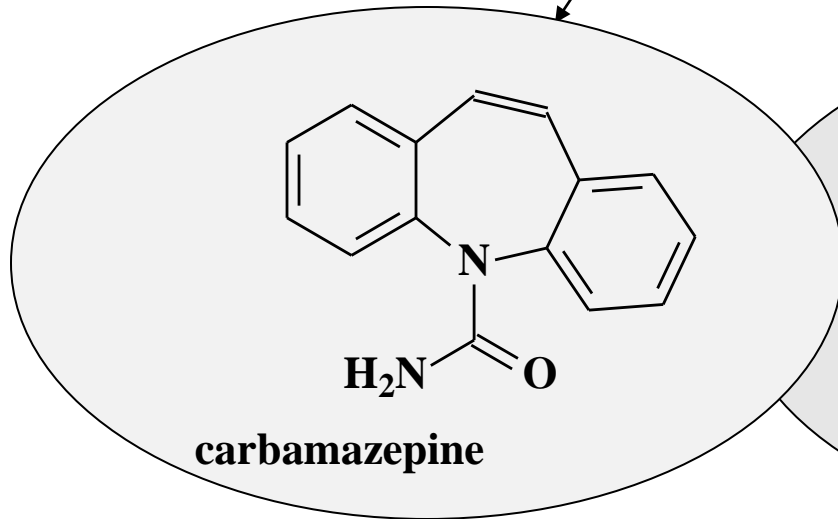
**fosphenytoin**

**lamotrigine**

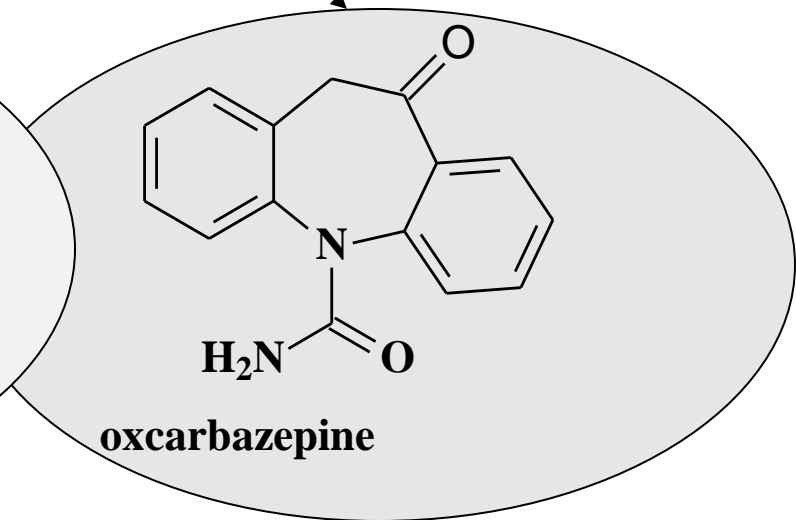
**zonisamide**



## ΙΜΙΝΟΣΤΙΛΒΕΝΙΑ: Tegretol, Trileptal

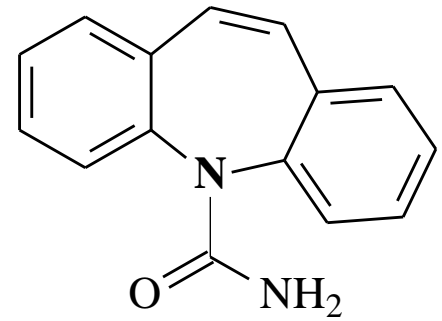
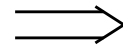
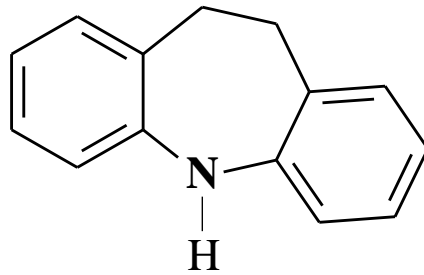
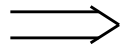
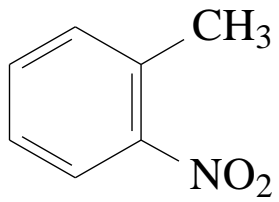


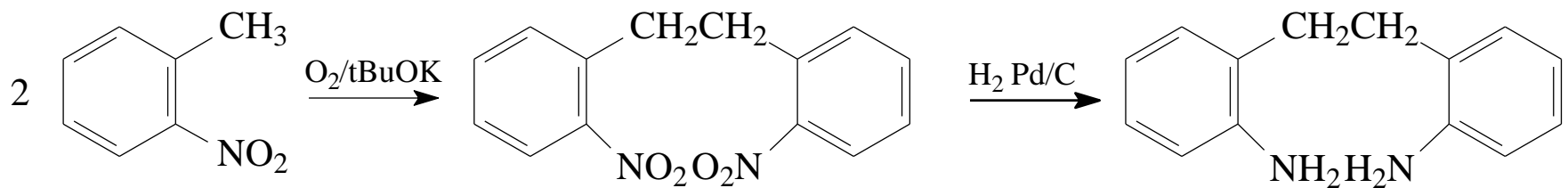
**5H-διβενζ[*b,f*]αζεπινο-  
5-καρβοξαμίδιο**



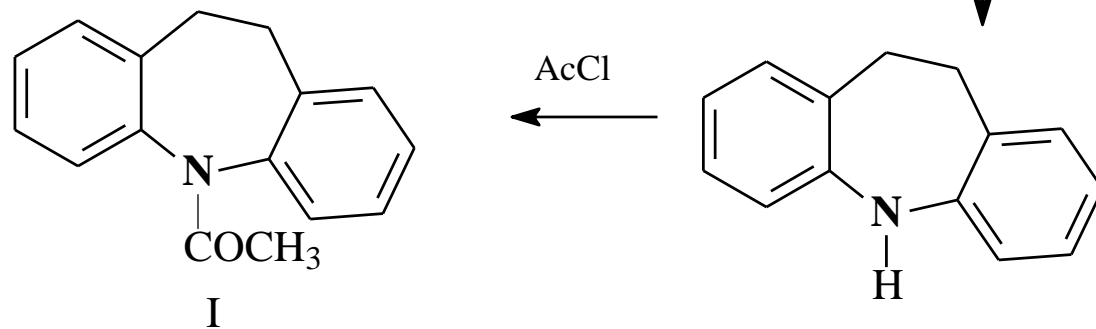
**10,11-διϋδρο-10-οξο-5H-  
διβενζ[*b,f*]αζεπινο-5-καρβοξαμίδιο**

*Τρικυκλικά παράγωγα που αναπτύχθηκαν αρχικά για την αντιμετώπιση της νευραλγίας του τριδύμου*

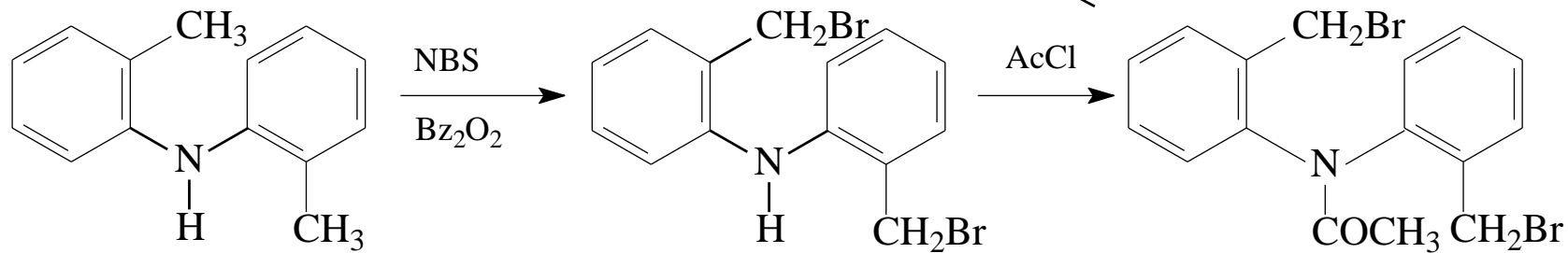


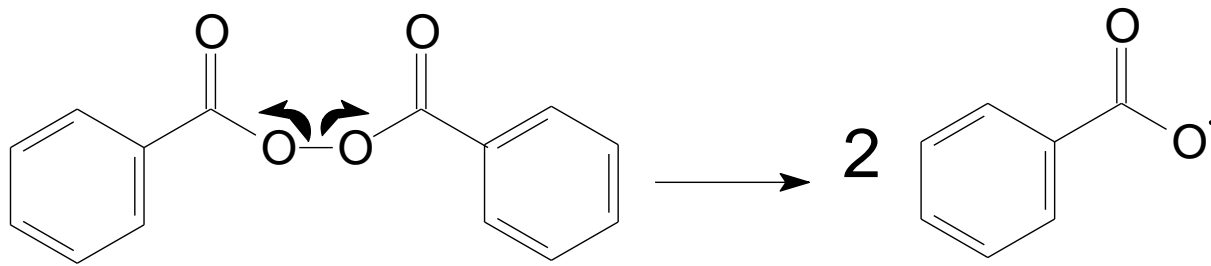


$(\text{H}^+ / 330^\circ)$

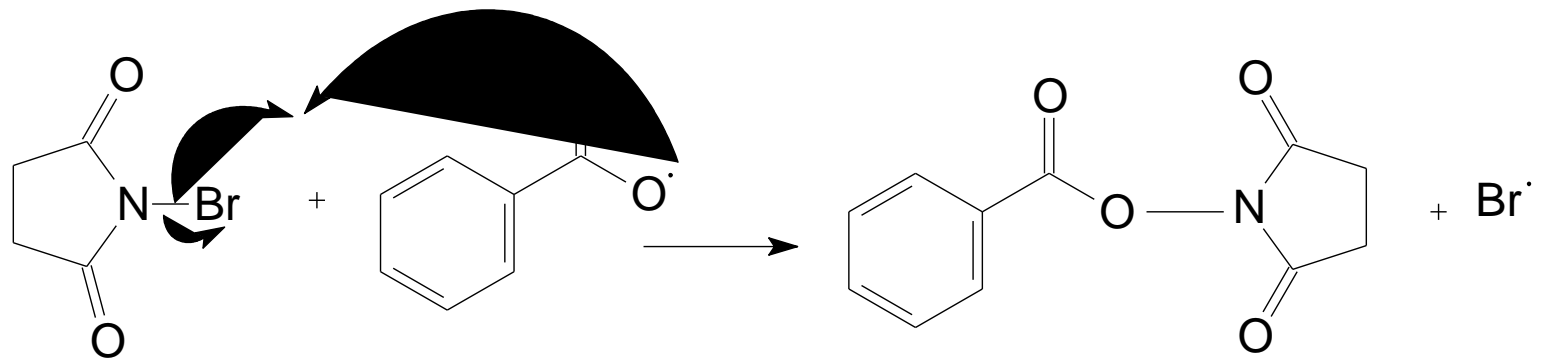


PhLi

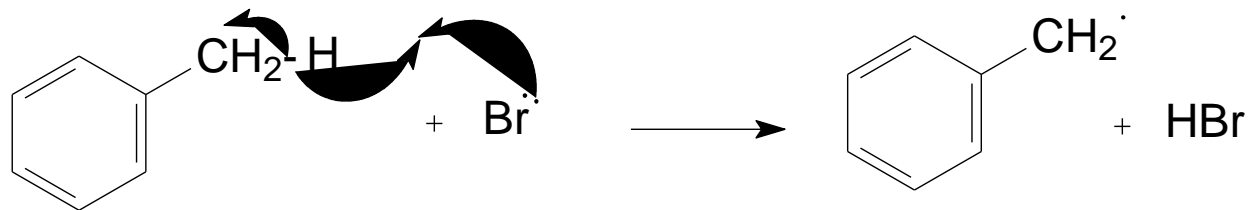




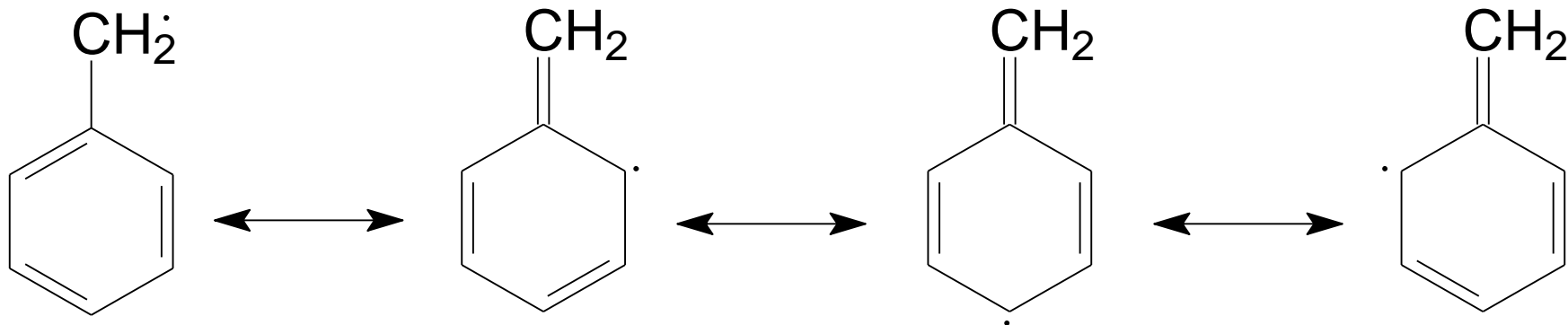
ΕΝΑΡΞΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ



ΤΟ NBS ΩΣ ΠΗΓΗ ΡΙΖΑΣ ΒΡΩΜΙΟΥ

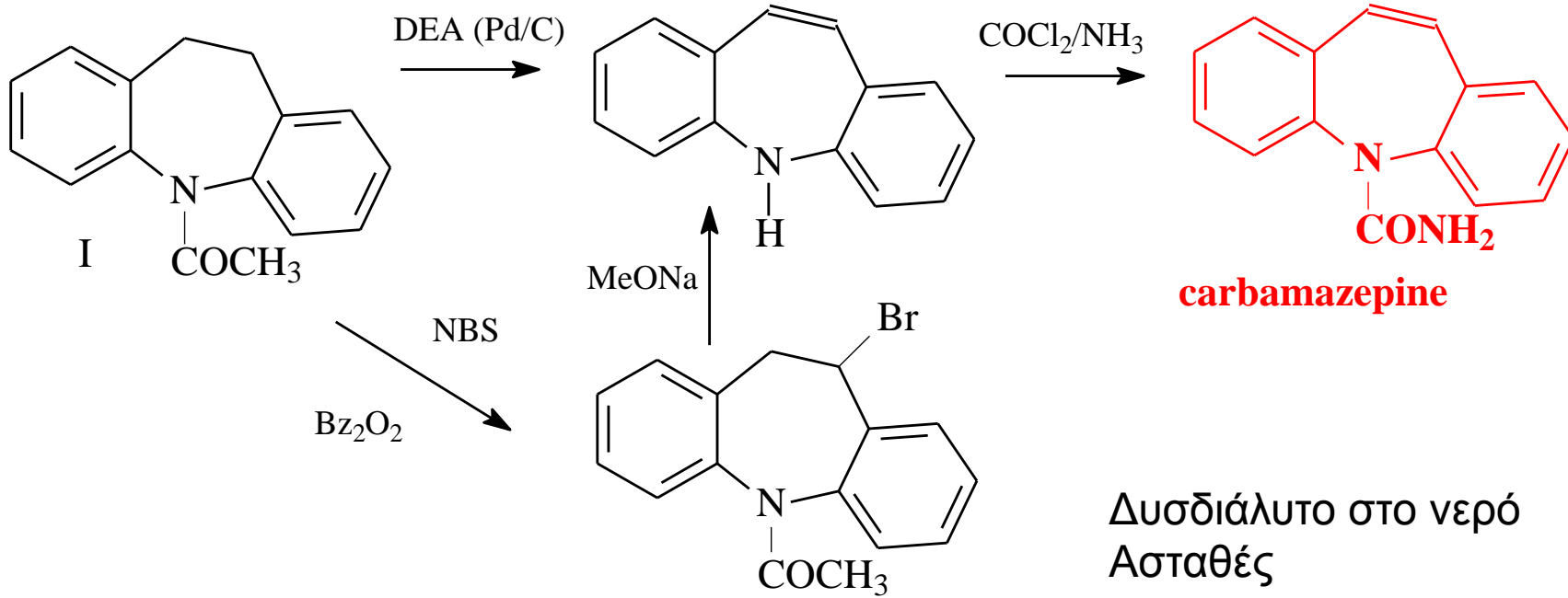


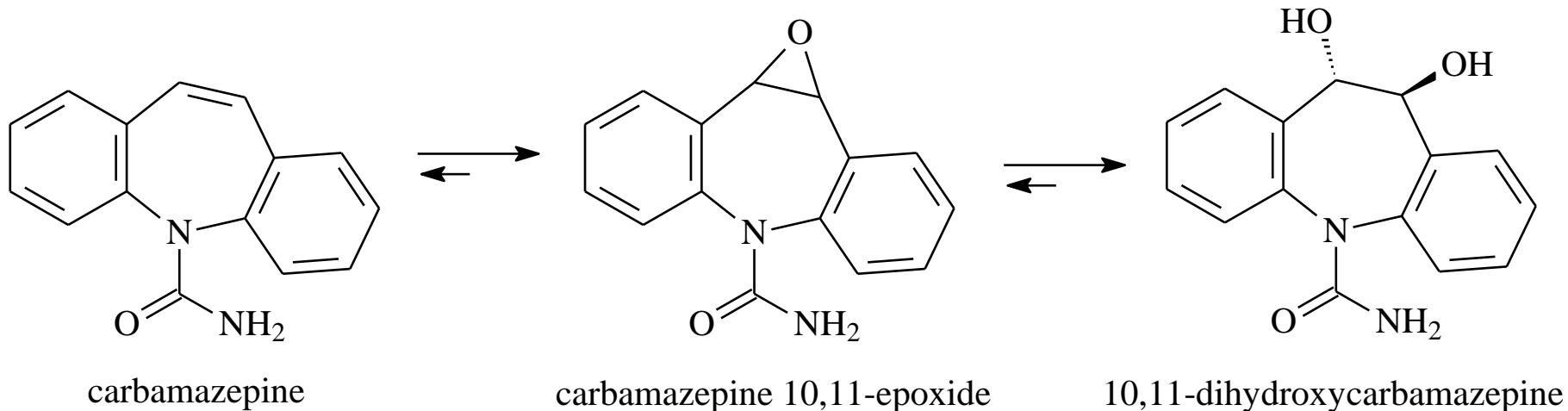
ΒΕΝΖΥΛΙΚΗ ΡΙΖΑ



★ Η βενζυλική ρίζα σταθεροποιείται με συντονισμό

★ Το NBS χρησιμοποιείται ως εκλεκτικό αντιδραστήριο βρωμίωσης της βενζυλικής θέσης, έναντι της ηλεκτρονιόφιλης βρωμίωσης του αρωματικού πυρήνα

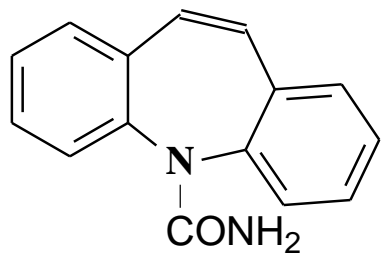




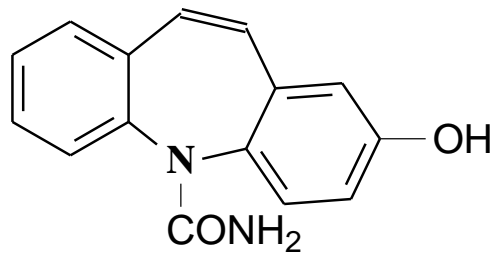
**Μεταβολίζεται μερικώς** προς το τοξικό ασταθές 10,11-εποξειδίο και την αδρανή 10,11-*trans*-διόλη



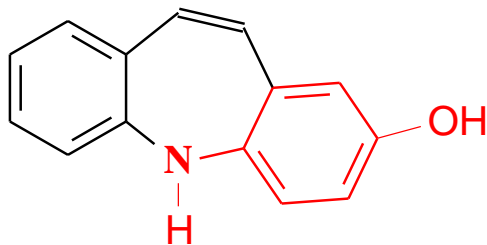
**Αυτοεπαγωγέας (*autoinducer*):**  
υποδιπλασιασμός του  $t_{1/2}$  μετά τις  
πρώτες εβδομάδες θεραπείας



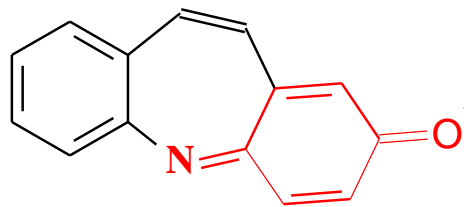
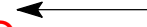
carbamazepine



2-hydroxycarbamazepine



2-hydroxyiminostilbene



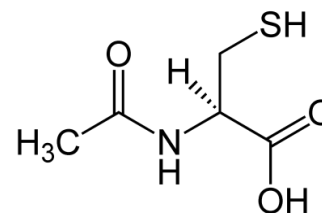
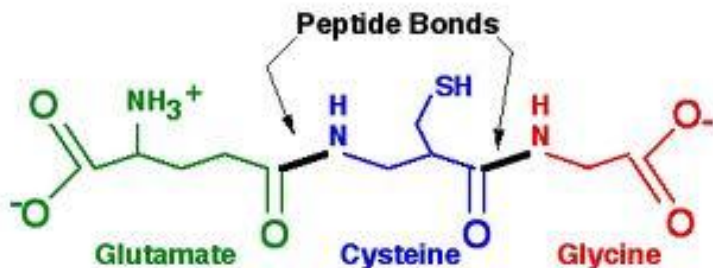
carbamazepine iminoquinone

Carbamazepine και Phenytoin είναι τα ασφαλέστερα ΑΕΦ

ΟΜΩΣ: στη χρόνια λήψη carbamazepine συνιστάται συχνός αιματολογικός και ηπατικός έλεγχος

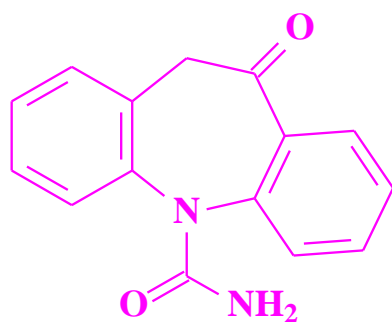
**ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ  
ΑΝΑΙΜΙΑ**

Η υδροξυλίωση του αρωματικού συστήματος οδηγεί σε τοξικούς μεταβολίτες: παράγωγα αντίδρασης της ηπατοτοξικής μινοκινόνης με *N*-ακετυλοκυστεΐνη και γλουταθειόνη ευθύνονται για σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

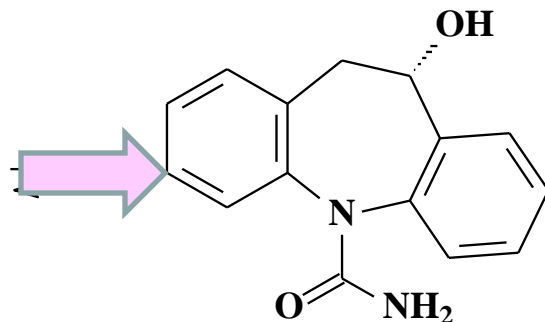




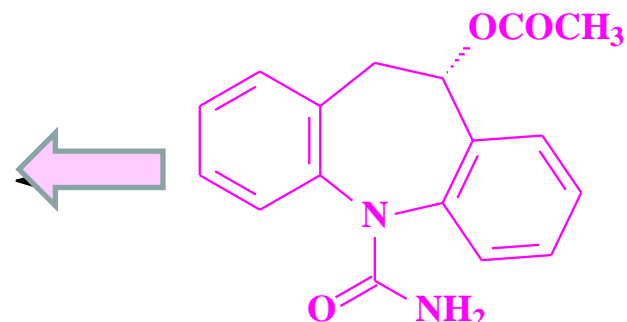
Τα **oxcarbazepine** και **eslicarbazepine acetate** λειτουργούν ως προφάρμακα της δραστικής **(S)-10-μονοϋδροξυκαρβαζεπίνης**.



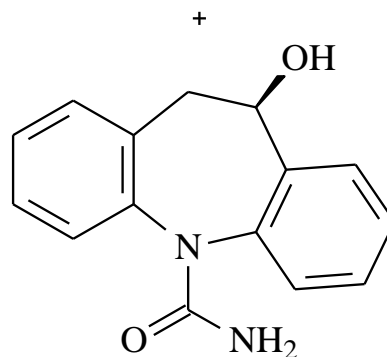
oxcarbazepine



eslicarbazepine

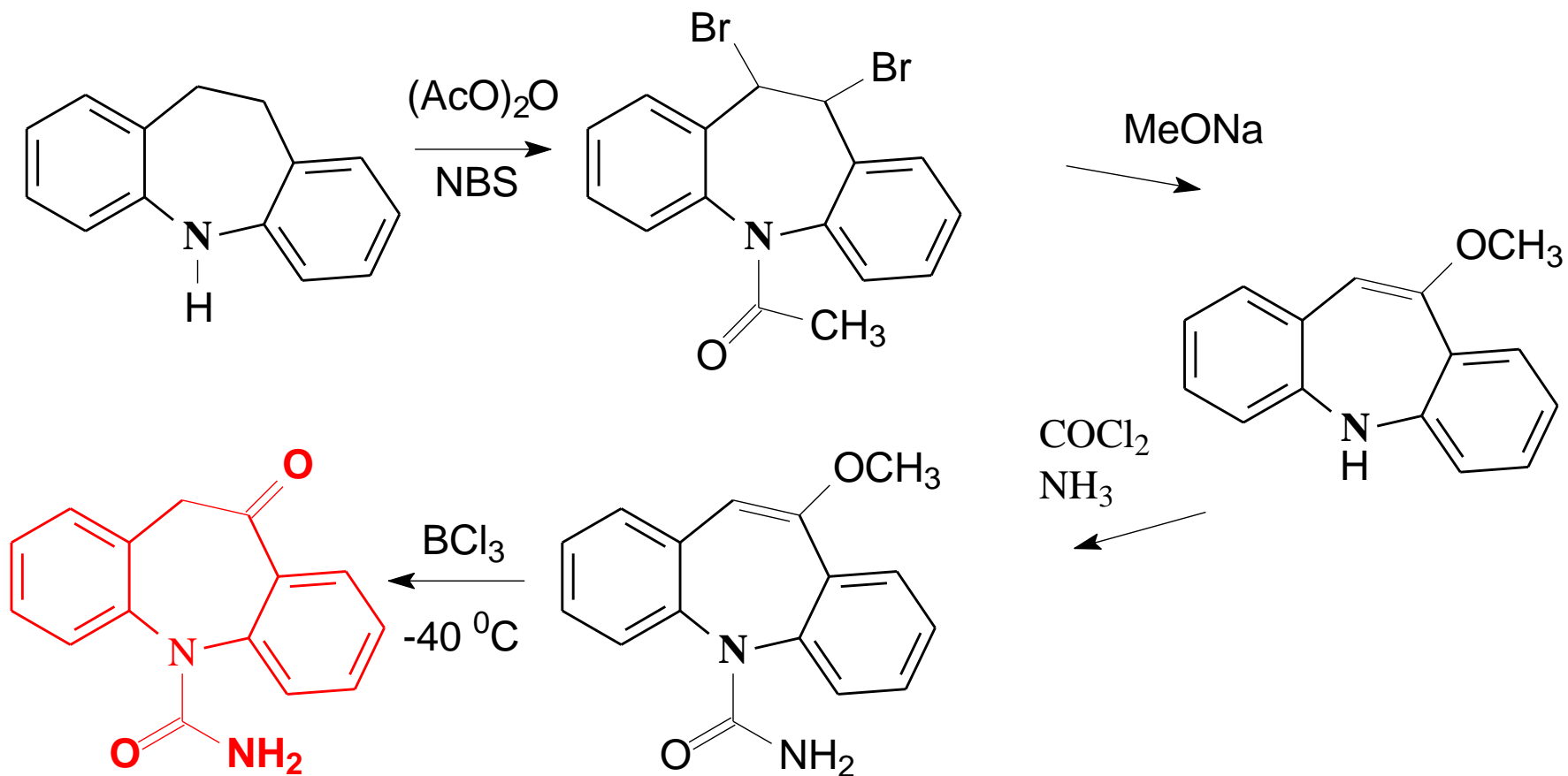


eslicarbazepine acetate



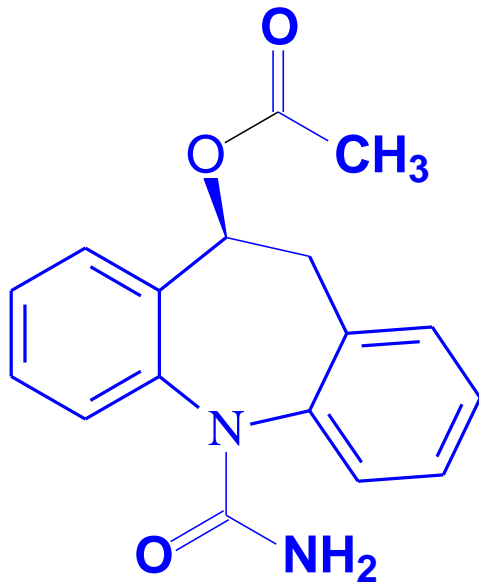
Η **oxcarbazepine**, αν και λιγότερο δραστική από την carbamazepine, **δεν είναι ενζυμικός επαγωγέας και μεταβολίζεται αργά** προς την αδρανή 10,11-*trans*-διόλη, χωρίς ενδιάμεσο σχηματισμό εποξειδίου, ή υδροξυλίωση του αρωματικού συστήματος:

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΕ ΠΟΛΛΕΣ ΧΩΡΕΣ.** Προκαλεί ήπια υπονατριαιμία.



### Oxcarbazepine

10,11-διυδρο-10-οξο-5H-διβενζ[*b,f*]αζεπino-5-καρβοξαμίδιο

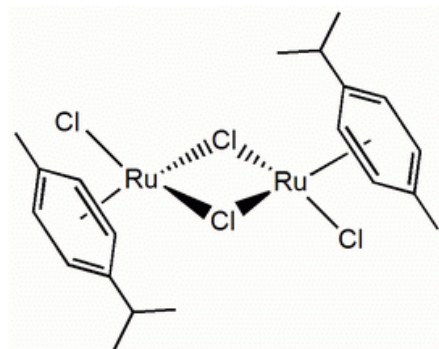
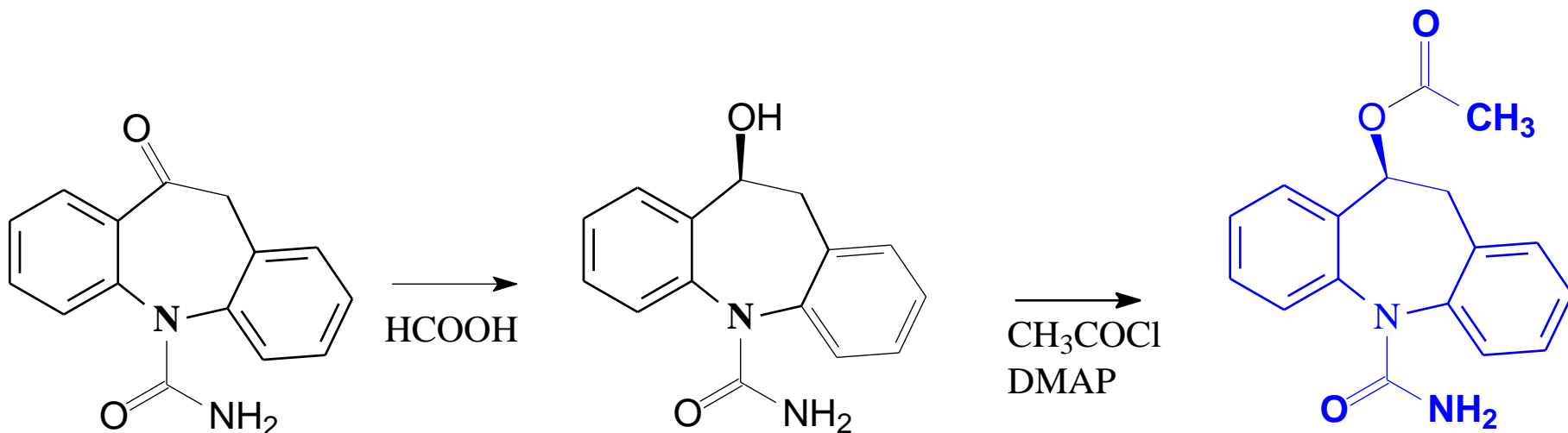


Σημαντικό φαινόμενο 1ης δίοδου - υδρόλυση του οξικού εστέρα

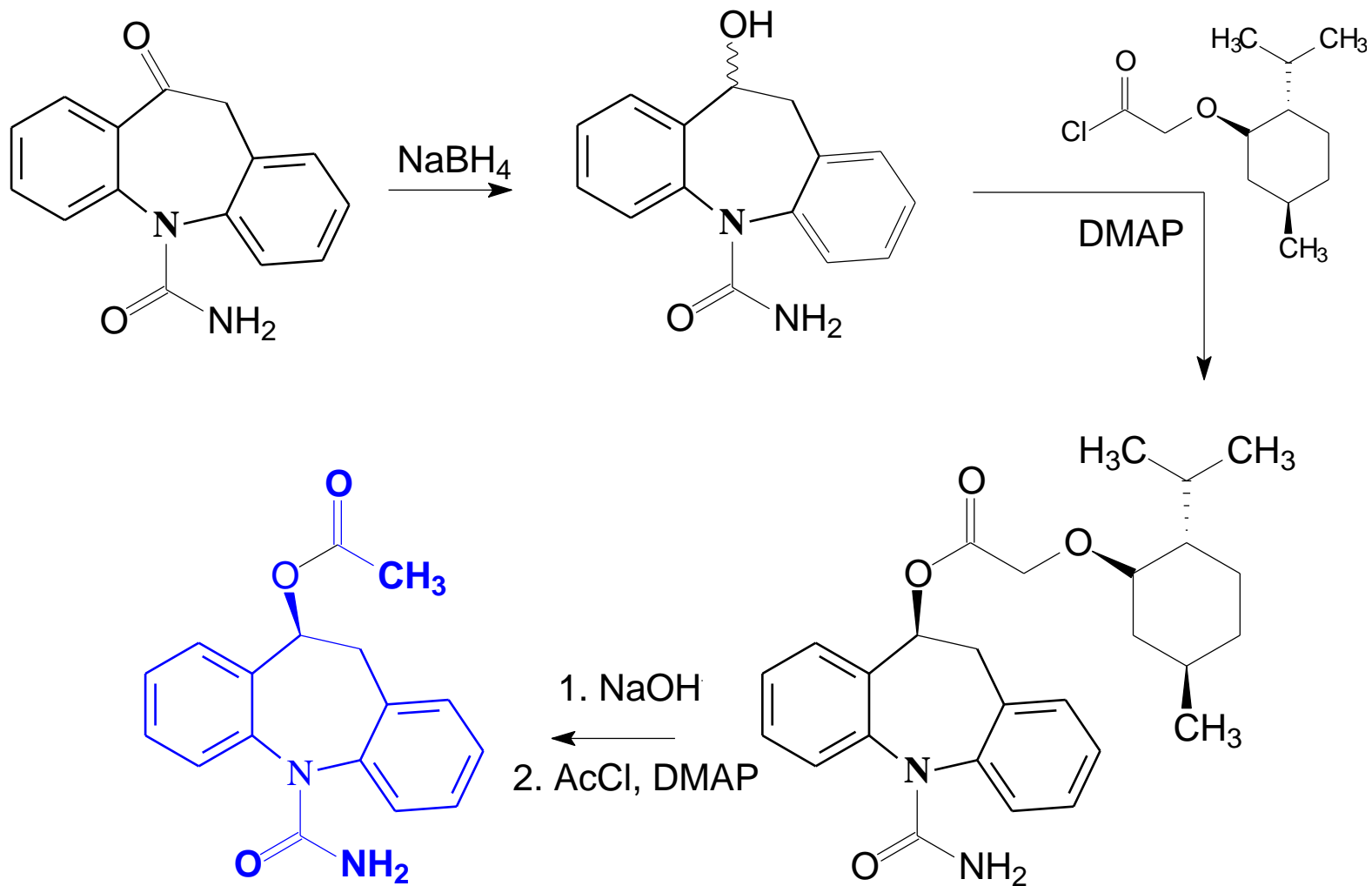
Σε μικρό ποσοστό (<20%) οξειδώνεται προς **oxcarbazepine** (μπορεί να αλλάξει η στεreoχημεία)

## Eslicarbazepine acetate

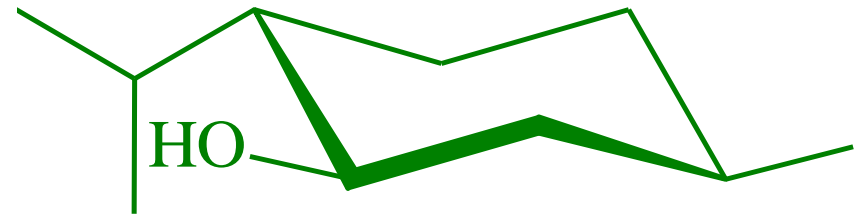
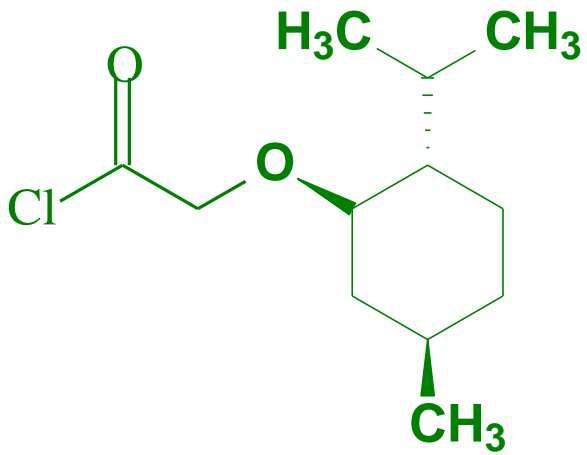
**(S)-10-ακετοξυ-10,11-διϋδρο-5H-διβενζ[*b,f*]αζεπino-5-καρβοξαμίδιο**



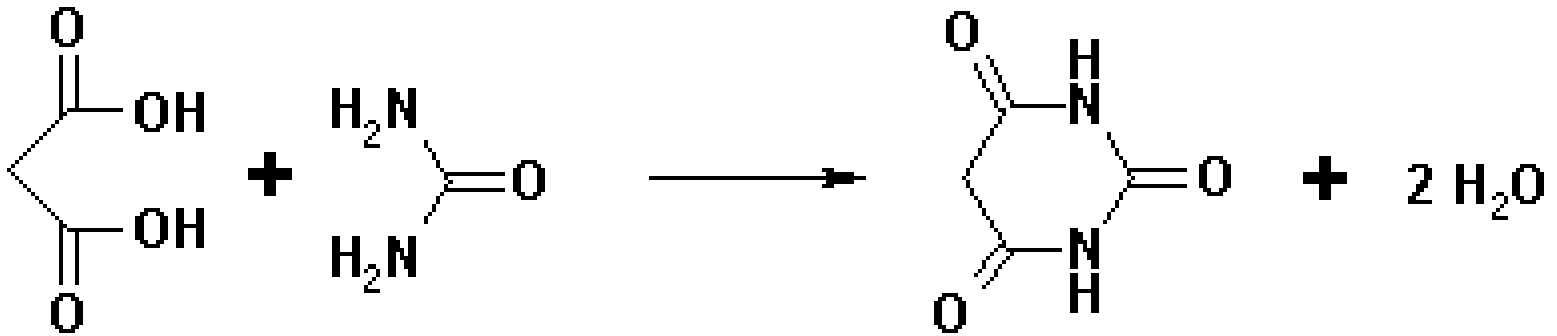
**Eslicarbazepine acetate:** στερεοεκλεκτική αναγωγή oxcarbazepine με ιοντική υδρογόνωση παρουσία ογκώδους καταλύτη ( $(\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})_2\text{-Niyori catalyst})$ )



**Eslicarbazepine acetate:** απλή αναγωγή και διαχωρισμός των μινθιλοξυ-εναντιομερών με κλασματική κρυστάλλωση



## ΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

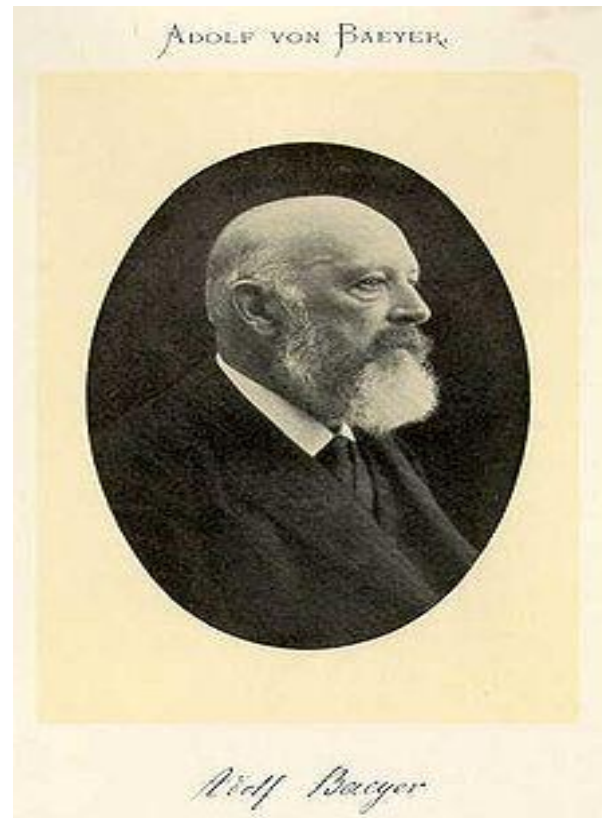


Μηλονικό  
οξύ  
(μήλα)

Ουρία

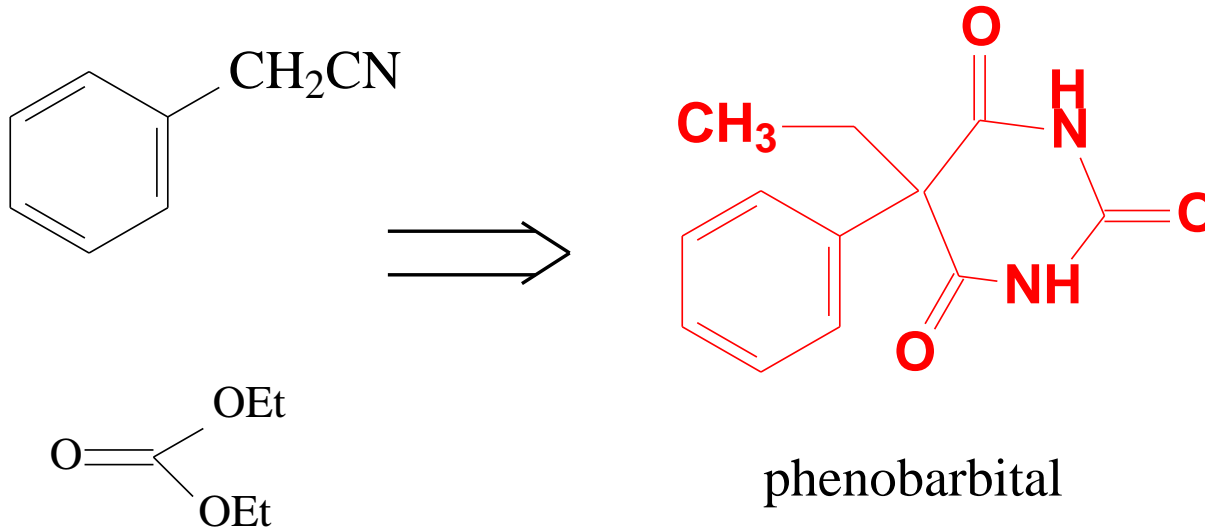
Bunsen,  
Kekule

1864

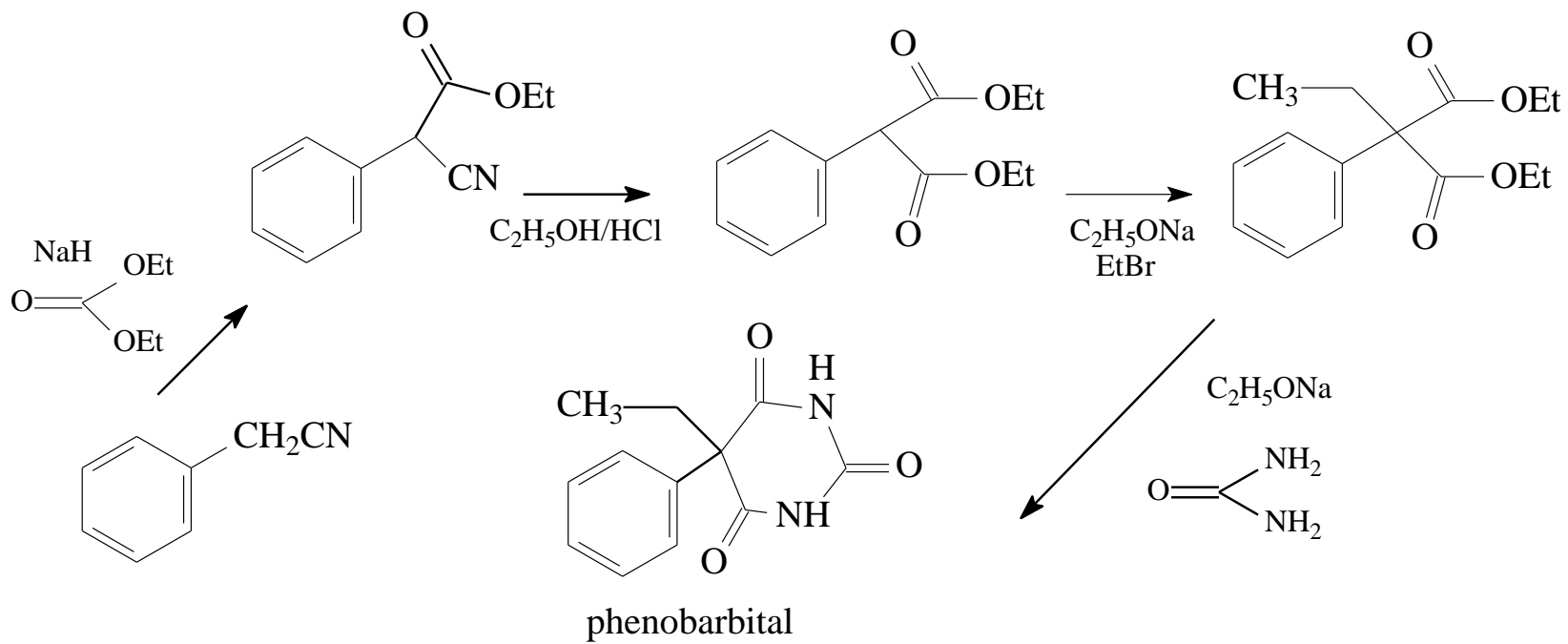


# ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ

5-αιθυλο-5-φαινυλοβαρβιτουρικό οξύ, Luminal







## Σύνθεση της phenobarbital

Χορηγείται από το στόμα, ΟΒ 80-100%

Σπάνια χορηγείται παρεντερικά: είναι δυσδιάλυτη στο νερό, το μετά νατρίου άλας της δεν είναι σταθερό

Η **mephobarbital** (1-methylphenobarbital) ως προφάρμακο

## King of barbiturates : διάρκεια δράσης: 2-6 ημέρες

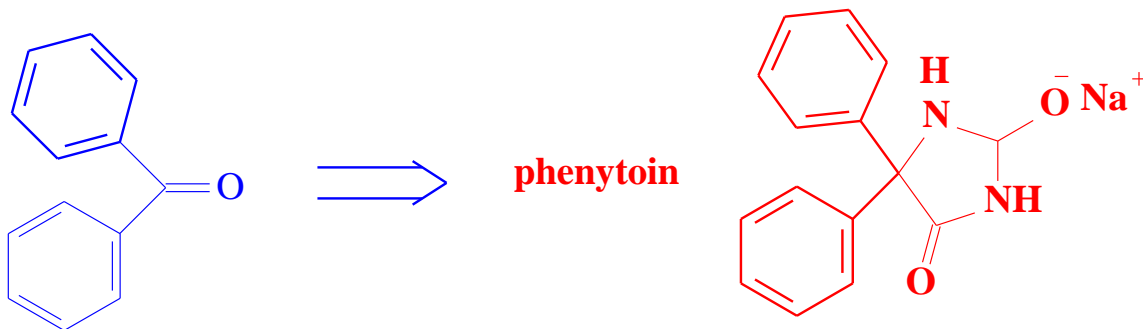
**Ισχυρός ενζυμικός επαγωγέας** όχι αυτοεπαγωγέας => ευκολότερη ρύθμιση δοσολογίας από carbamazepine

**Παρενέργειες:** ηπατίτιδα + απλαστική αναιμία (αποδίδονται σε ιδιοσυγκρασία)

**ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΝΣ (+ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΣΕ ΜΕΓΑΛΗ ΔΟΣΗ)  
ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΘΙΣΜΟΥ**

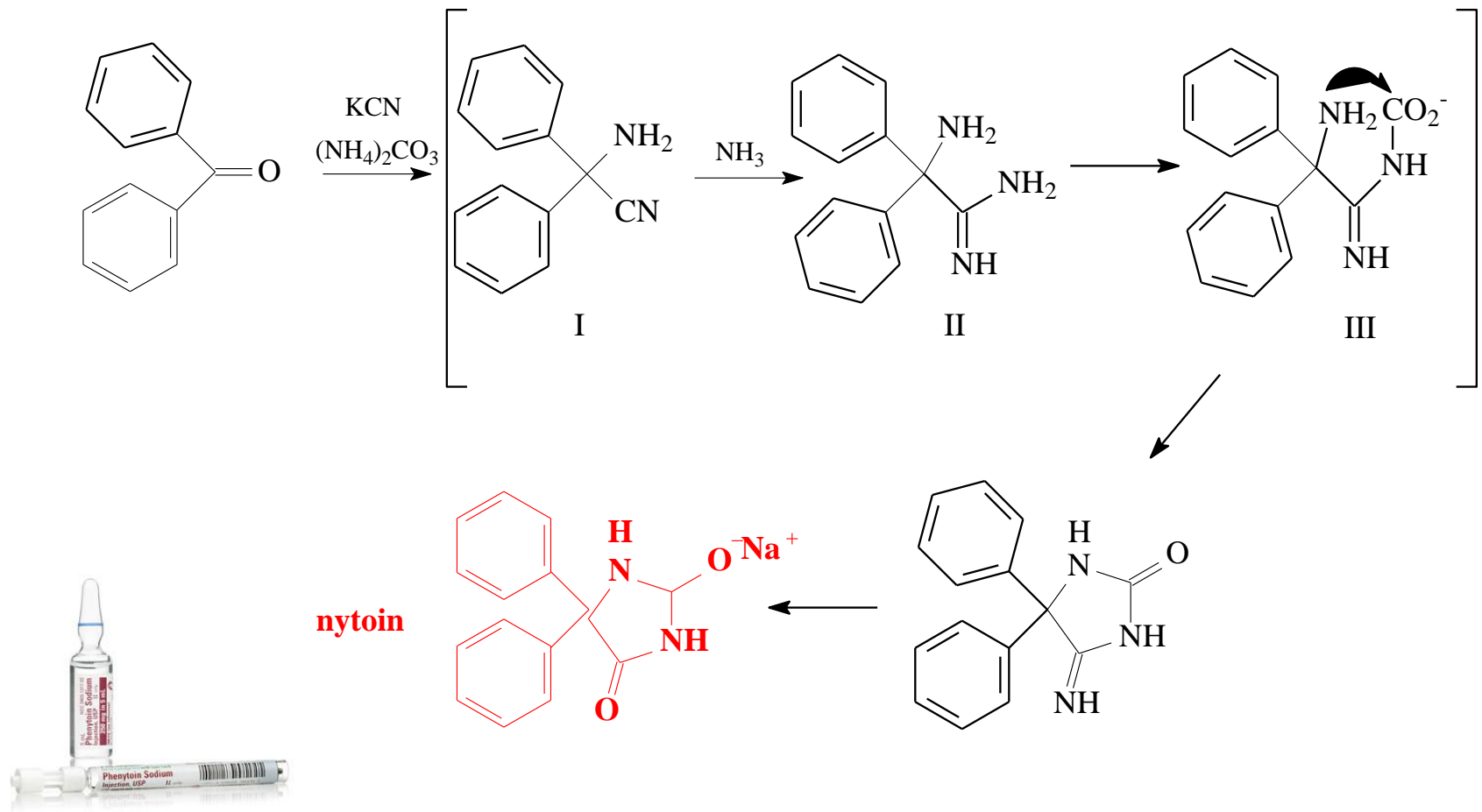


## Sodium diphenylhydantoin



### 5,5-διφαινυλοϋδαντοΐνη / 5,5-διφαινυλοϊμιδαζολιδινο-2,4-διόνη

Αποτελεσματικό και ευρέως χρησιμοποιούμενο (φθινό) αντιεπιληπτικό φάρμακο – δεν προκαλεί καταστολή του ΚΝΣ. Εμποδίζει την διάδοση και ενίσχυση των σπασμών (αναστολή διαύλων νατρίου), την συναπτική μετάδοση (δίαιλοι ασβεστίου) και τη λειτουργία δευτερογενών αγγελιοφόρων (calmodulin).



Αν και δυσδιάλυτη στο όξινο περιβάλλον, ως ασθενές οξύ (pKa: 8.3-9.2) απορροφάται εκτεταμένα στο λεπτό έντερο: OB=95%

- **προοδευτική εξουδετέρωση του άλατος από το CO<sub>2</sub>** στις κάψουλες, δεν χορηγείται ως ενέσιμο - νέκρωση του ιστού στο σημείο της ένεσης (pH 11)
- **εκτεταμένη πρωτεϊνική σύνδεση** => διακύμανση φ/κ συμπεριφοράς ★
- **αδρανείς μεταβολίτες** (4-OH-Ph - αποβάλλεται ως γλυκουρονίδιο ή ως θειϊκό άλας) - μεγάλη διακύμανση ανάλογα με την ηλικία
- **ισχυρός ενζυμικός επαγωγέας**: φαρμακευτικές ασυμβασίες
- **παρενέργειες**: εξάνθημα, υπερτροφία ούλων, εμβρυοτοξικότητα, αρρυθμίες, ναυτία, αταξία, ζάλη, ενδοκρινείς ανωμαλίες + οστεοπόρωση σε παρατεταμένη χορήγηση.

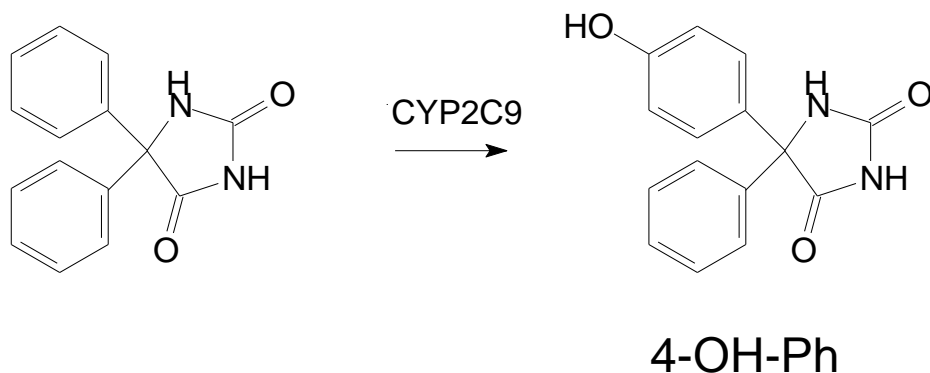


Fig 17.1: Gingival hyperplasia—phenytoin



Fig 17.2: Purple glove syndrome—phenytoin

**σημαντική η απόδειξη βιοϊσοδυναμίας του φ/τ σκευάσματος**

★ **διακύμανση στη διαπερατότητα του BBB???**

## Fosphenytoin, Cerebyx

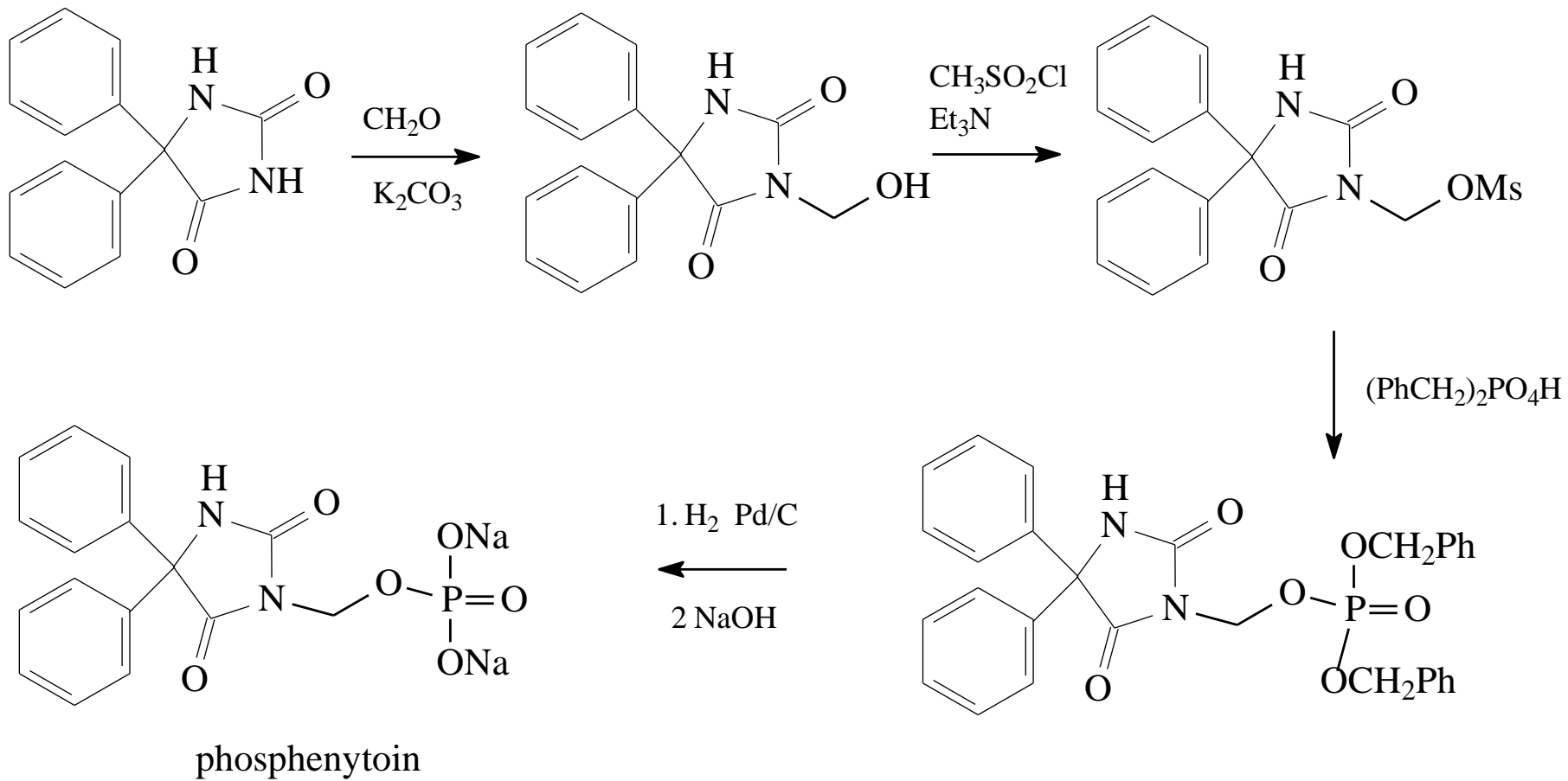


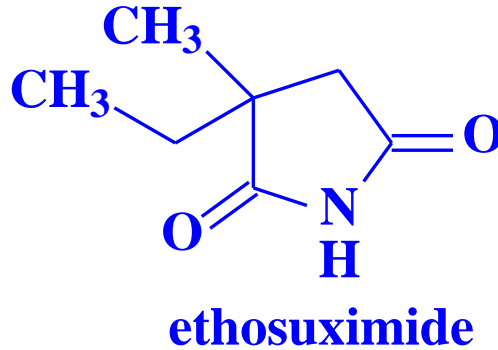
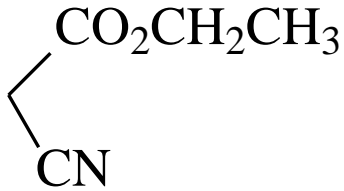
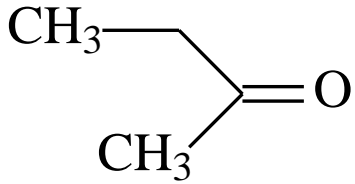
**Υδατοδιαλυτή μορφή** μεταβολίζεται από φωσφατάσες προς φαινυτοΐνη  
( $t_{1/2}=15\text{min}$ )

**Καλύτερα ανεκτή μορφή - ακριβότερο φάρμακο**

**Σοβαρή βραδυκαρδία**, πιθανότητα ανάγκης μείωσης δόσολογίας (κυρίως σε ηλικιωμένους)







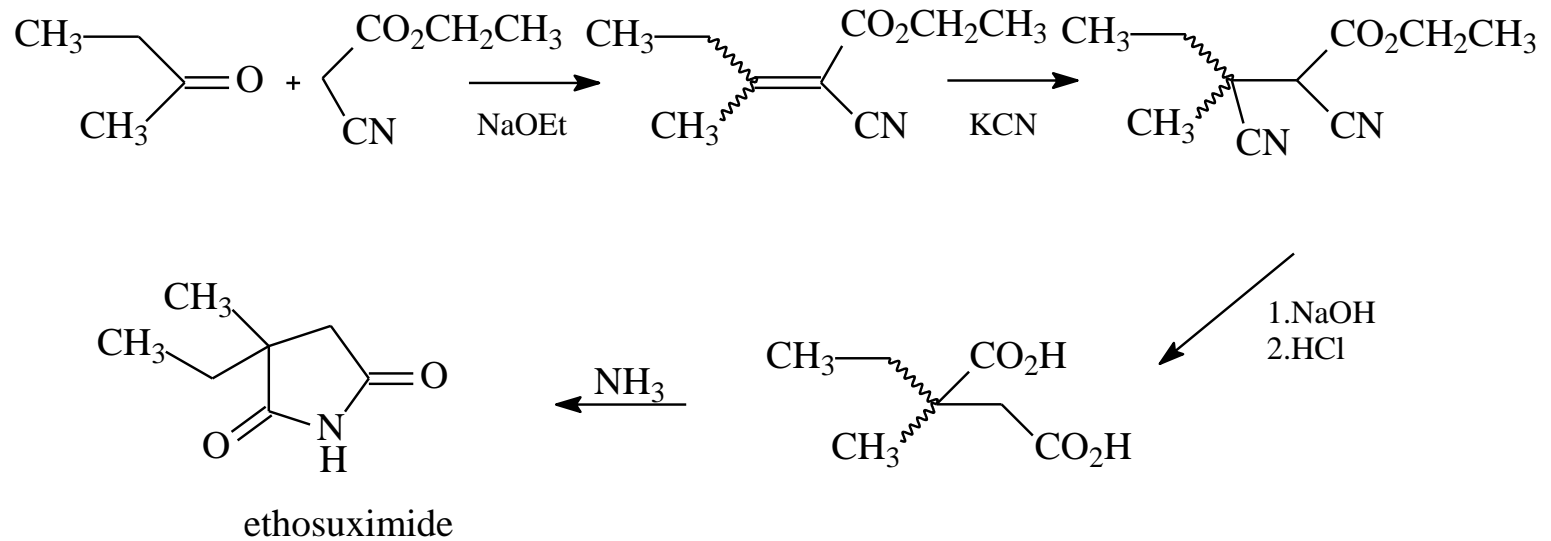
## (R,S)-3-αιθυλο-3-μεθυλοπυρρολιδινό-2,5-διόνη

Ήπιες παρενέργειες:

- Πεπτικό
- ΚΝΣ (ζάλη, κατάθλιψη)





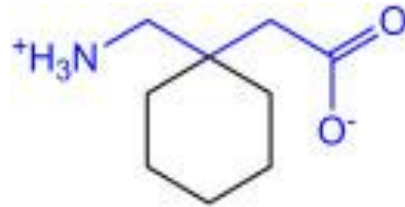


Συγκεκριμένος μηχανισμός δράσης .

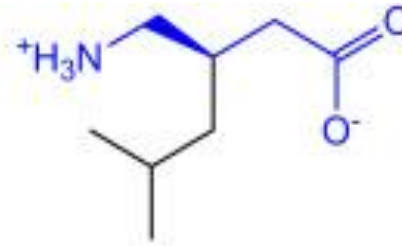
Αναστολέας των LVA T-διαύλων  $\text{Ca}^{2+}$  των θαλαμικών νευρώνων => σε λιποθυμικούς σπασμούς (petit mal), αναποτελεσματικό σε άλλη επιληψία.



## Gabapentin 2-[1-(αμινομεθυλο)κυκλοεξυλ]οξικό οξύ

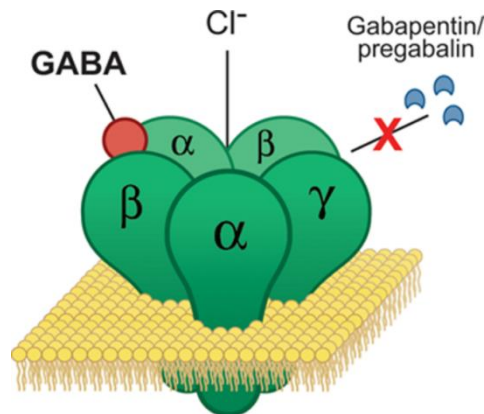


## Pregabalin: γ-ισοβουτυλο-GABA



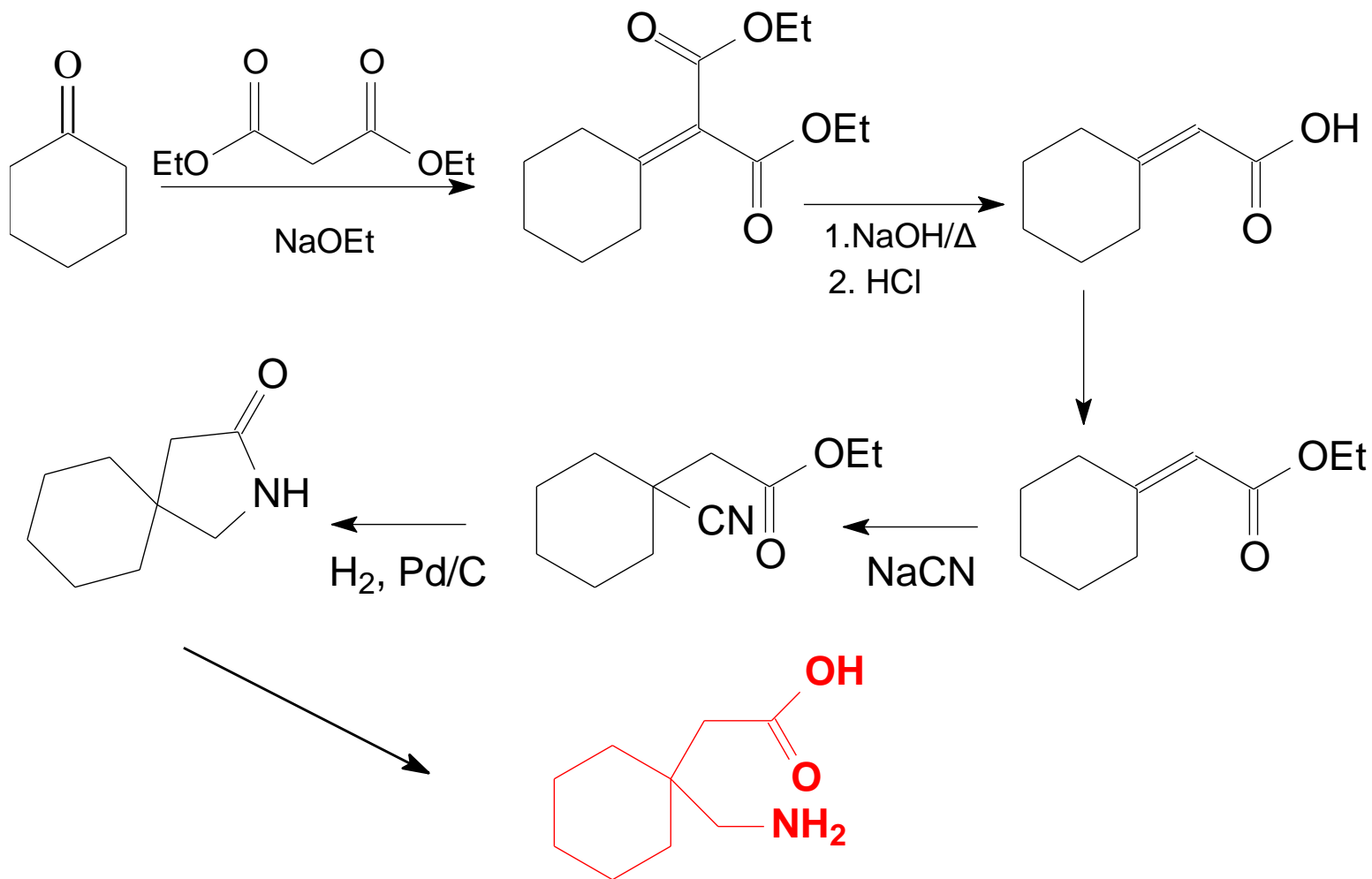
Τα **Gabapentin** και **Pregabalin** (**gabapentinoids**), λιπόφιλα παράγωγα GABA σχεδιάστηκαν ως αναστολείς της GABA-T. Δεν αναστέλλουν το ένζυμο και δεν συνδέονται - για στερεοχημικούς λόγους - στον υποδοχέα GABA<sub>A</sub>

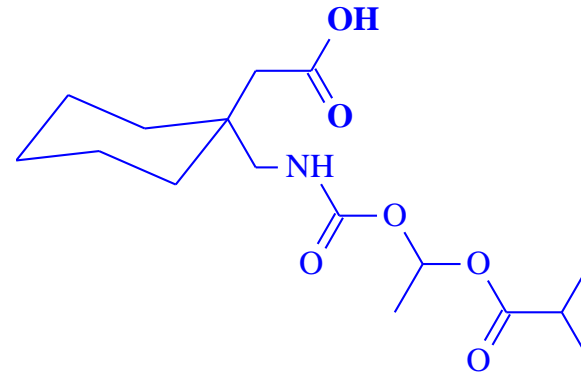
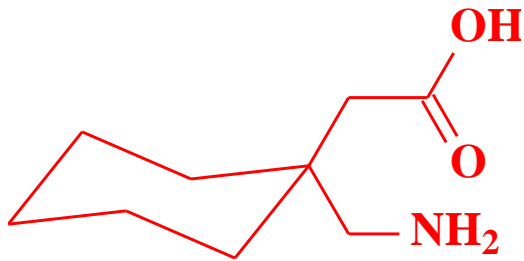
**Αρνητικοί αλλοστερικοί τροποποιητές προσυναπτικών τασοεξαρτώμενων HVA (High Voltage Activated) διαύλων ασβεστίου** (συνδέονται στην α2δ υπομονάδα) - μειώνουν την απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (γλουταμινικό οξύ)



- **Αντιεπιληπτικά** (συμπληρωματική θεραπεία μερικών σπασμών, ενίσχυση απελευθέρωσης + επιβράδυνση μεταβολισμού του GABA)
- **Αναλγητικά** (σημαντική δράση σε ημικρανίες, νευροπαθή πόνο πχ μεθερπητική νευραλγία)
- **Μείωση της εμβοής**

*Το Pregabalin είναι 2-4 φορές ισχυρότερο αναλγητικό από το Gabapentin, διαθέτει και σημαντική **αγχολυτική δράση** (μείωση απελευθέρωσης γλουταμινικού οξέος)*



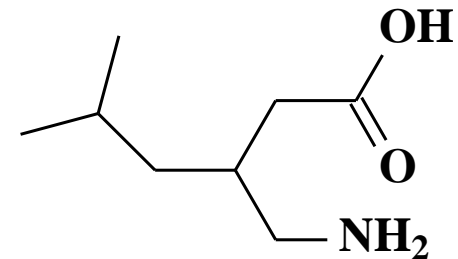


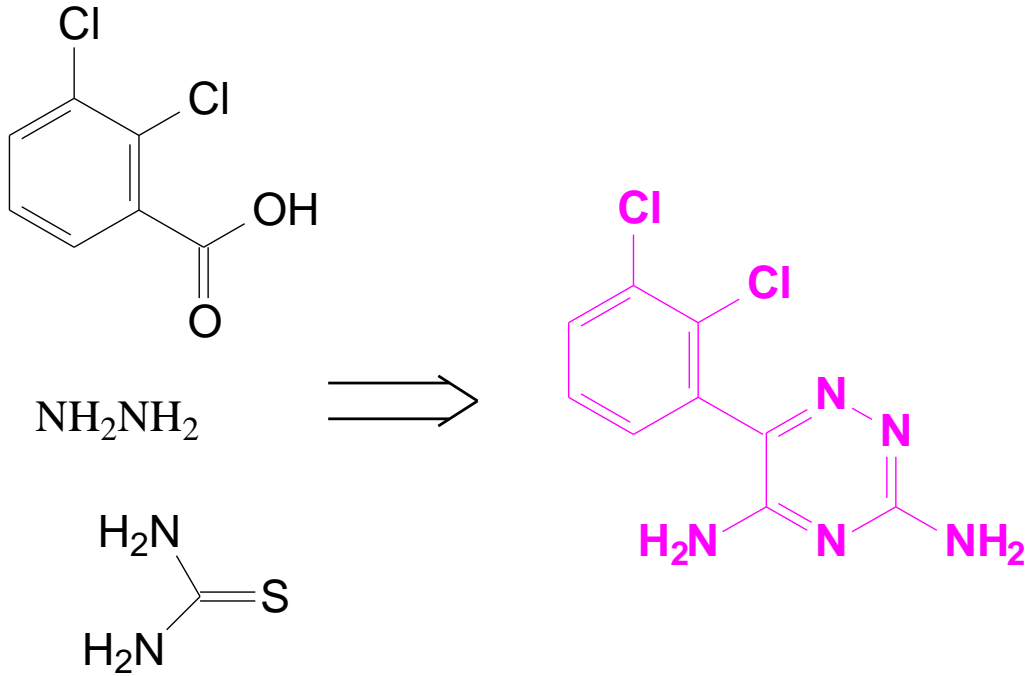
**Βιοδιαθεσιμότητα 60% σε χαμηλή δοσολογία - Μειώνεται σημαντικά με κορεσμό του μεταφορέα των L-αμινοξέων**

Στο φυσιολογικό pH τα μόρια φέρουν φορτίο - είναι σημαντική η αναγνώριση τους τόσο από τον υποδοχέα, όσο και από τον μεταφορέα των L-αμινοξέων

**Προφάρμακο: χορήγηση 1 δόσης/ ημέρα (gastroretentive)**

**Το pregabalin δρα ταχύτερα και με απλούστερη φ/κ, χωρίς (φαινόμενα κορεσμού)**

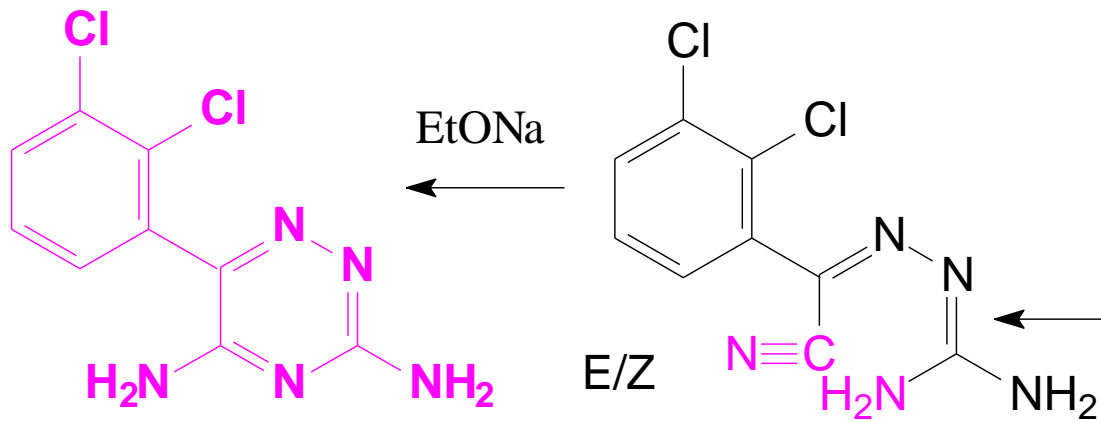
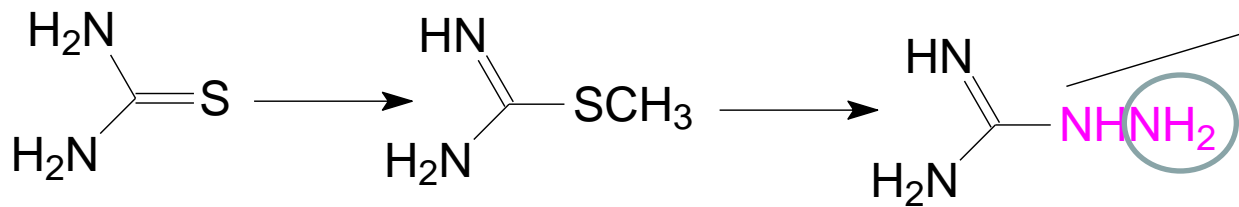
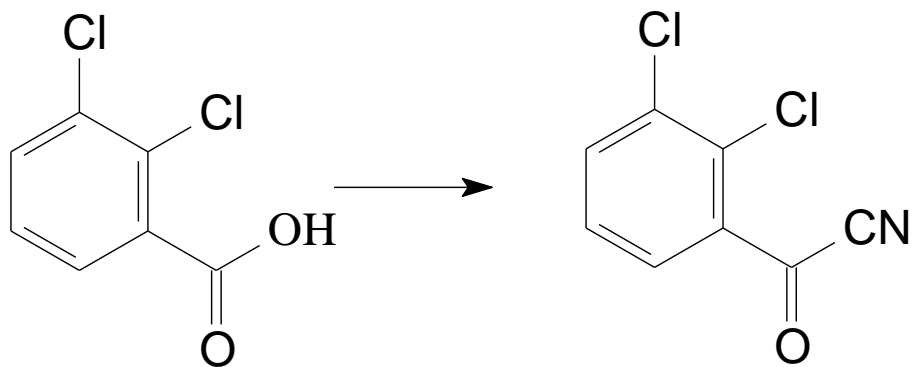




## Lamotrigine (Lamictal)

6-(2,3-διχλωροφαινυλο)-1,2,4-τριαζινο-3,5-διαμίνη

Ήπιος ανταγωνιστής του φολικού οξέος



**Ανταγωνισμός Glu:** μείωση απελευθέρωσης Glu + αρνητική τροποποίηση υποδοχέων του

**Αλλοστερικός τροποποιητής προσυναπτικών HVA διαύλων ασβεστίου**

**Επιμήκυνση της ανερέθιστης περιόδου:** η δέσμευση στους διαύλους  $\text{Na}^+$  εμποδίζει τη μετάβαση στην κλειστή διαμόρφωση => καθυστερεί τη μετάβαση στην ανοικτή => σταθεροποίηση δυναμικού μεμβράνης, επιβράδυνση διέγερσης, δυσκολία εκπόλωσης => **αναχαίτιση των εγκεφαλικών «αρρυθμιών»**

**Οι υγιείς νευρώνες δεν επηρεάζονται**





Start Low, go sLow with Lamotrigine!!!

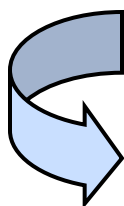
**Ιδιαίτερο δοσολογικό σχήμα:** η δόση πρέπει να αυξηθεί σταδιακά – άμεση διακοπή αν εμφανισθεί ερύθημα

Κίνδυνος εμφάνισης σοβαρού, πιθανόν απειλητικού για την ζωή εξανθήματος (σύνδρομο **Steven-Johnson's**), κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βαλπροϊκό νάτριο



## Αποτελεσματικό και καλά ανεκτό φάρμακο !

- **Δεν επάγει** τα ηπατικά ένζυμα στη θεραπευτική δοσολογία
- **Δεν έχει δραστικούς μεταβολίτες**
- **100% βιοδιαθέσιμο**, αλλά όχι υδατοδιαλυτό (**δεν χορηγείται παρεντερικά**)
- **Δεν προκαλεί δυσπλασία του εμβρύου**, οι παρενέργειες από το ΚΝΣ δεν είναι σημαντικές (πονοκέφαλος, αϋπνία)



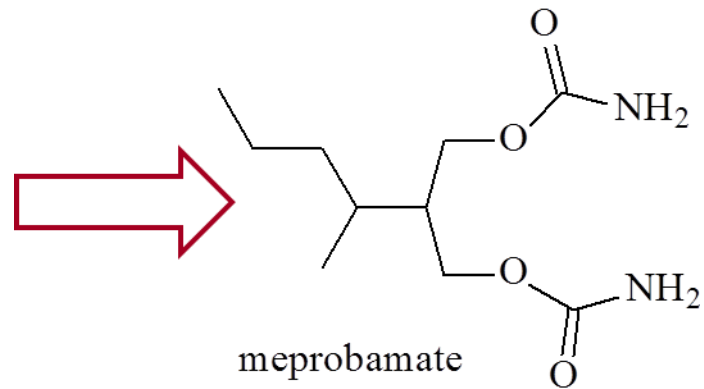
Κατάλληλο για ηλικιωμένους + εγκύους  
Συνδυάζεται με άλλα ΑΕΦ (valproate)



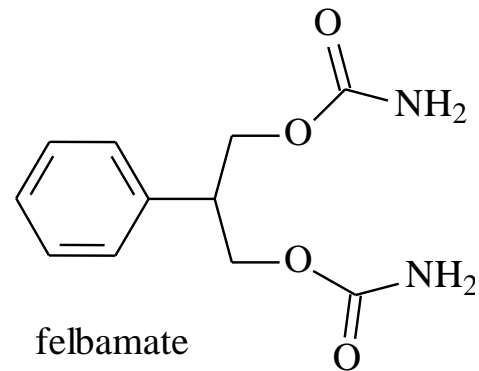
...όμως απέτυχε ως νευροπροστατευτικό, για μείωση της βλάβης από εγκεφαλικό (ισχαιμικό ή αιμορραγικό) επεισόδιο

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΓΚΗ



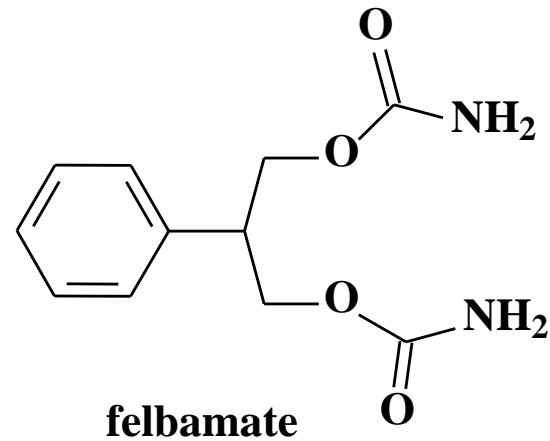
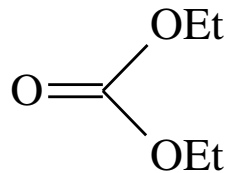
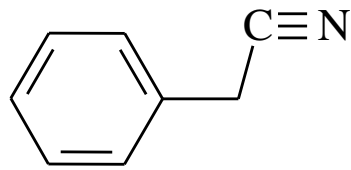


Απλό (??) ηρεμιστικό  
Ευρύτατα συνταγογραφούμενο  
παλαιότερα



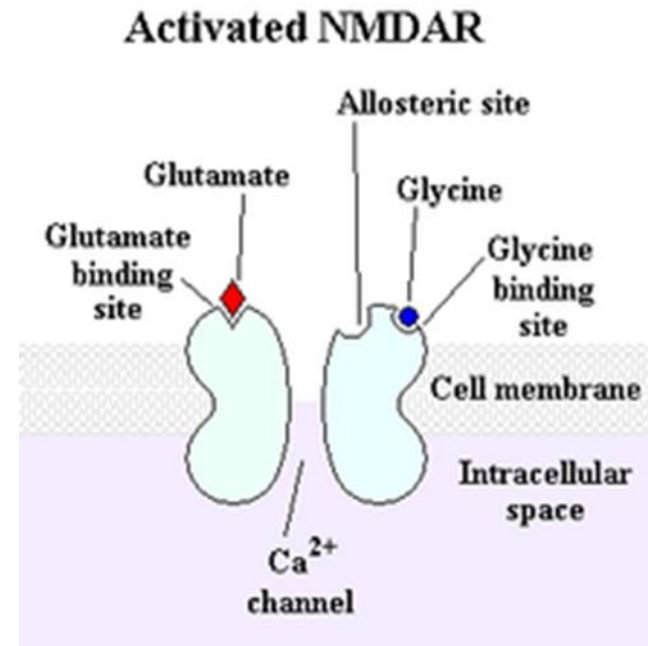
## Felbamate

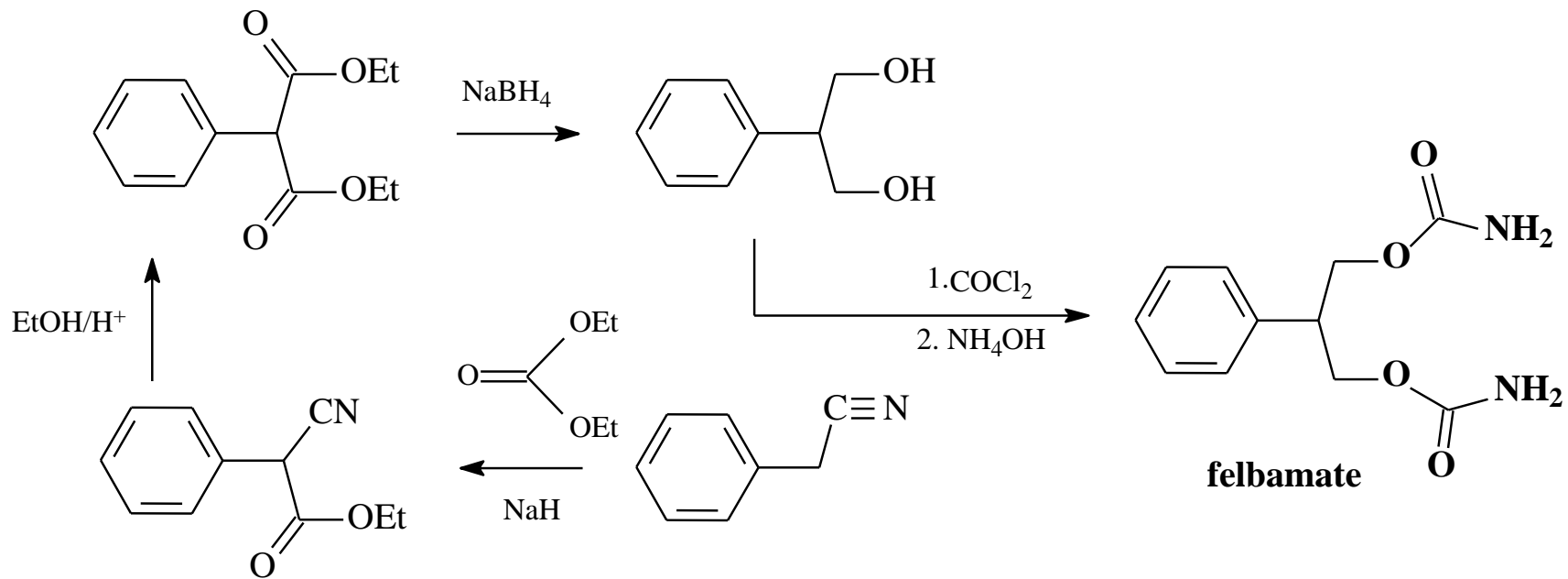
Καρβαμιδικός εστέρας της 2-φαινυλο-1,3-προπανοδιόλης

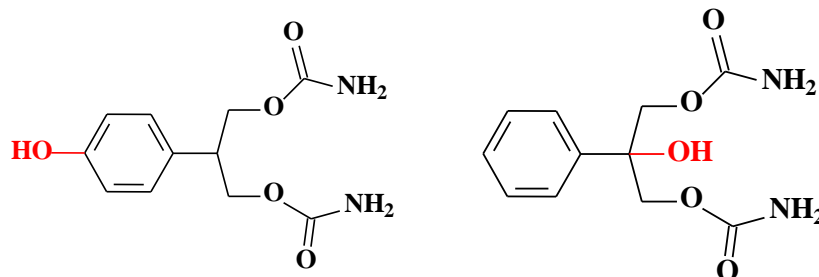


- Θετικός τροποποιητής του  $\text{GABA}_A$
- Αρνητικός τροποποιητής του NMDA: δεσμεύεται στη θέση της γλυκίνης

Συνταγογραφείται σε ειδικές περιπτώσεις μερικών σπασμών πχ στο σύνδρομο Lennox-Gastaut: (επιληψία παιδικής ηλικίας πιθανώς συνδεόμενη με νοητική υστέρηση)





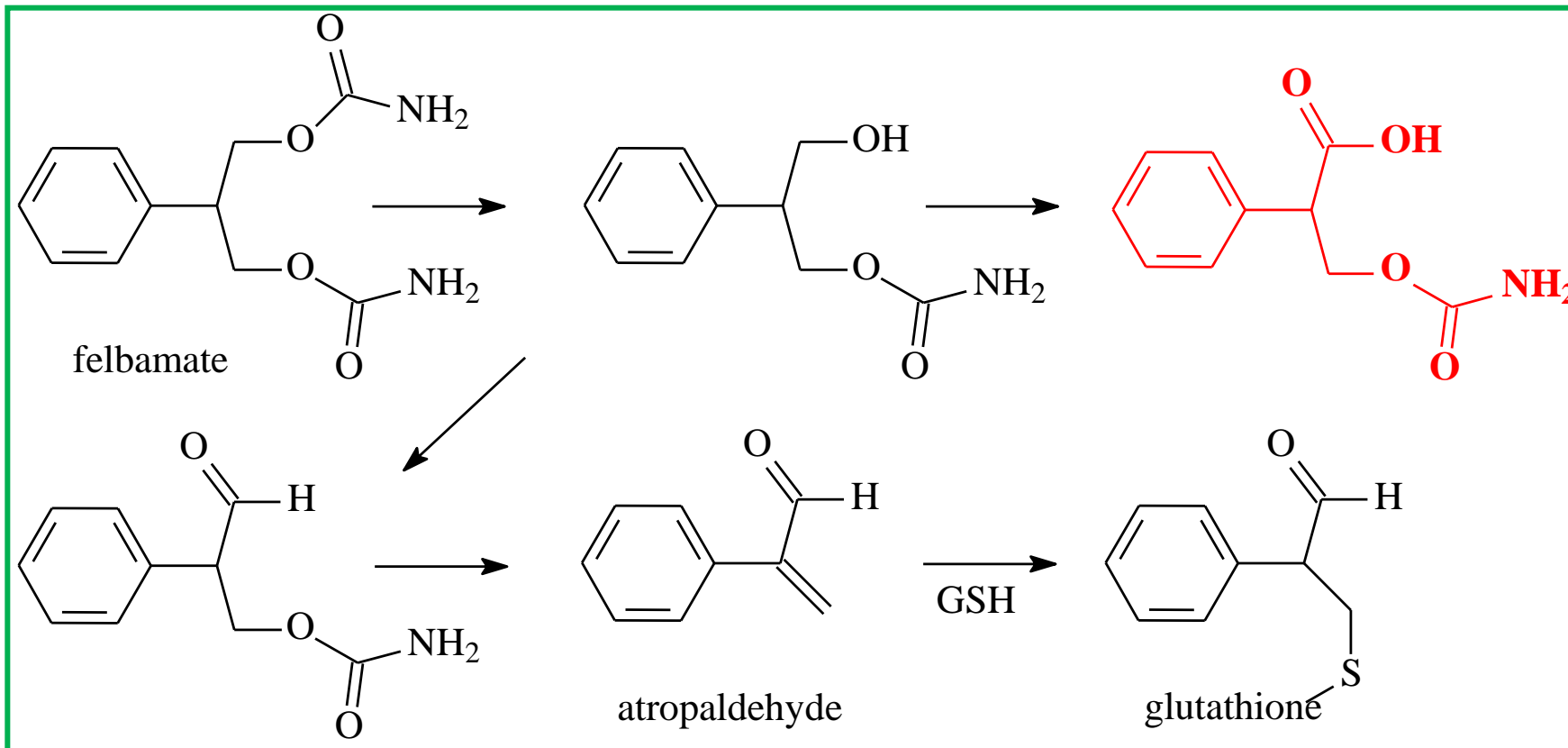


**απλαστική αναιμία + ηπατοτοξικότητα**

**Θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής:** μικρή πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών

**Μεταβολισμός:** μερική υδρόλυση μιας εκ των δύο καρβαμιδικών ομάδων, π-OH, 2-OH και περαιτέρω οξειδωση/σύζευξη

**Πιθανότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα** (phenytoin, βαλπροϊκό οξύ, carbamazepine)



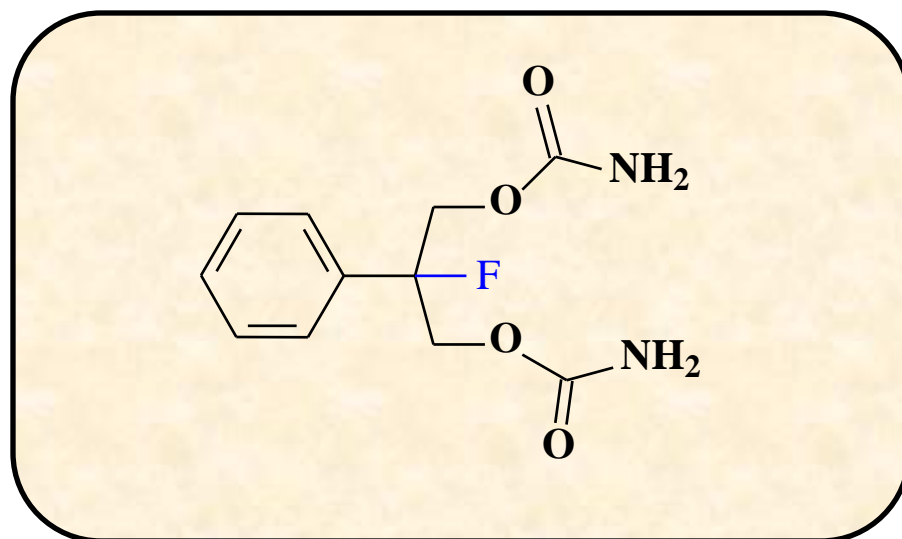
**Η τοξικότητα οφείλεται σε ιδιοσυγκρασία:**

**Εμφανίζεται στο 0.1% του γενικού πληθυσμού →**  
 «μη προβλέψιμες» παρενέργειες – **pharmacogenomics**  
 Που οφείλονται σε ανεπάρκεια αποτοξινωτικών ενζύμων  
 (ADH, GMT)

- αφορούν: ήπαρ, δέρμα, αιμοποιητικό
- πιθανά απειλητικές για τη ζωή



....μπορεί να σχεδιασθεί βελτιωμένο παράγωγο?



Το 2-fluorofelbamate βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές