

EPILESSIA E FARMACI ANTICONVULSIONANTI

Vanno a modificare L' eccitabilità del SNC

L'epilessia è una patologia conosciuta sin dai tempi dei greci, Ippocrate fu il primo a suggerire che si trattasse di una patologia del SNC

Il termine "epilessia" deriva dal greco "epilambanein" (essere sopraffatti, essere colti di sorpresa ed indica una modalità di reazione del Sistema Nervoso Centrale a diversi stimoli. Gli episodi epilettici compaiono in maniera improvvisa

Le epilessie sono disturbi neurologici molto diffusi (1%) caratterizzati da episodi ricorrenti, subitanei e transitori (crisi o accessi) di fenomeni anormali di natura motoria (convulsioni), sensoriale, vegetativa o psichica dovuti ad attività anomala di neuroni cerebrali.

Sono note oltre 40 tipi di epilessia, definite sulla base di due criteri:

- Clinico, tipologia delle crisi
- Evolutivo, tendenza al ripetersi delle crisi

L'incidenza è attorno all'1% ed è *maggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile (2%)*.

La crisi epilettica si manifesta come scarica occasionale, improvvisa, esaerata ed ipersincrona di un grande numero di neuroni.

La manifestazione comportamentale della crisi epilettica dipende dalla localizzazione dei neuroni coinvolti.

La crisi può essere convulsiva (cioè accompagnata da manifestazioni motorie) oppure presentarsi con diversi sintomi neurologici.

Spesso si può identificare il **focus epilettico**, il punto di partenza della scarica elettrica patologica, ma non sempre è individuabile.

L'attività elettrica anomala può poi diffondersi a tutta la corteccia e diffondersi in tutto il cervello.

Se è possibile individuarlo permette di comprendere che tipo di epilessia affligge il paziente e quali circuiti sono coinvolti nella malattia.

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).

Possono essere reclutati:

- a. neuroni in aree contigue al focus;
- b. neuroni coinvolti in circuiti associativi brevi;
- c. neuroni appartenenti a lunghi circuiti associativi

Nella maggior parte dei casi le forme di epilessia hanno **eziologia non nota**; ci sono alcune forme di epilessia che sono ascrivibili ad una componente

1. Genetica; sono le forme più difficili da curare. In questi casi si hanno anomalie a livello di geni che codificano per canali ionici, fortemente coinvolti nell'eccitabilità neuronali. Sono forme molto importanti e spesso giovanili
2. Lesionale; coinvolte a lesioni del SNC che determinano la nascita di focus, zone ipereccitabile

3. Flogosi, stati infiammatorie
4. Neoplasie
5. Ischemie

FATTORI SCATENANTI —> possono precipitare la crisi convulsiva in soggetti predisposti

1. Variazioni di glicemia, equilibrio elettrolitico.
2. Alterazioni metaboliche o endocrine
3. Affaticamento, stress
4. Carenze nutrizionali
5. Intossicazioni da farmaci o brusche sospensioni di farmaci —> causa diatrogena; per esempio la Clozapina può determinare crisi convulsive perché abbassa la soglia delle convulsioni; rende il SNC più eccitabile, e questo è rischioso per quei soggetti che sono maggiormente predisposti a queste manifestazioni.
6. Indeterminati

Il 70 % delle crisi di epilessia sono di tipo **primario o idiopatico**, nascono per cause genetiche o altre cause ma non sono secondarie a un'altra patologia

Il 30% delle crisi di epilessia sono di tipo **secondario o sintomatico**, ovvero associate ad un'altra patologia che determina la crisi, come per esempio un tumore cerebrale.

In alcuni casi, il trattamento della patologia sottostante può risolvere la situazione; per esempio con la rimozione del tumore cerebrale nel caso precedente si mette fine alle crisi epilettiche

Negli altri casi, si deve instaurare una terapia cronica per **prevenire la crisi**.

La terapia non è mirata a curare dalla malattia ma prevenire ma a gestire episodi acuti e prevenirne la comparsa.

Sono terapie croniche, durano per tutta la vita

ASPETTI CLINICI

Possiamo avere diversi tipi di convulsioni

1. **Convulsione parziale o focali**, nasce da un focus corticale e da questa si propaga nelle aree contigue e/o controlaterale. Sono circa il 60% dei casi e sono spesso associati a tumori, malformazioni, ictus e lesioni corticali. Sono evidenziabili con risonanza magnetica
2. **Convulsione generalizzata secondaria**, nasce da un focus corticale che si propaga verso strutture più profonde come il talamo; il talamo è una struttura molto importante, struttura di collegamento del cervello.
Da qui la scarica viene diffusa in entrambi gli emisferi determinando iperecitalità di tutti gli emisferi
3. **Convulsione generalizzata primaria**, dove la convulsione origina a livello Talarico e direttamente si propaga in entrambi gli emisferi.

Le crisi generalizzate rappresentano circa il 40% dei casi di epilessia; l'eziologia generalmente è genetica o poco conosciuta.

La forma più comune è l'**epilessia mioclonia giovanile (10%)**

EEG può essere utilizzato per valutare la presenza di una crisi convulsiva; il tracciato di una crisi convulsiva è molto frastagliato, indice che durante la crisi convulsiva si ha elevata scarica dei neuroni

TIPO DI CRISI	CARATTERISTICHE	FARMACI ANTIEPILETTICI DI COMUNE UTILIZZO	FARMACI ANTIEPILETTICI DI RECENTE INTRODUZIONE
Crisi focali			
Focale senza disturbo di coscienza (semplice)	Manifestazioni cliniche diverse in funzione dell'area corticale da cui origina la crisi (per es., se l'origine è nella zona corticale, rispettivamente motoria o somatosensoriale, che controlla l'alluce sinistro, ne risulta uno spasmo muscolare di tipo clonico o una parestesia dello stesso), della durata di circa 20-60 secondi. <i>Caratteristica principale è il mantenimento dello stato di coscienza</i>	Carbamazepina, fenitoina, valproato	Brivaracetam, eslicarbazepina, ezogabina, gabapentina, lacosamide, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, rufinamide, tiagabina, topiramato, zonisamide
Focale con disturbo di coscienza (complessa)	Alterazione dello stato di coscienza di durata variabile tra 30 secondi e 2 minuti, spesso associata a movimenti afinalistici come lo schiacciare delle labbra o movimenti di torsione della mano		
Tonico-clonica da focale a bilaterale (secondariamente generalizzata)	Crisi a sintomatologia elementare o complessa che evolve in una crisi tonico-clonica con perdita dello stato di coscienza e contrazione muscolare prolungata (tonica), seguita da un periodo di contrazione alternata a rilassamento muscolare (fase clonica), della durata di 1-2 minuti	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, valproato	

TIPO DI CRISI	CARATTERISTICHE	FARMACI ANTIEPILETTICI DI COMUNE UTILIZZO	FARMACI ANTIEPILETTICI DI RECENTE INTRODUZIONE
Crisi generalizzate			
Assenza generalizzata	Alterazione dello stato di coscienza a esordio acuto, associata a fissità dello sguardo e sospensione delle attività in corso, generalmente di durata inferiore ai 30 secondi	Etosuccimide, valproato, clonazepam	Lamotrigina
Mioclonica generalizzata	Breve (circa 1 s) contrazione muscolare, tipo shock, limitata a segmenti di un arto o generalizzata	Valproato, clonazepam	Levetiracetam
Tonico-clonica generalizzata	Caratteristiche simili a quelle descritte precedentemente per le crisi focali con generalizzazione secondaria, ma non preceduta da crisi focale	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone, valproato	Lamotrigina, levetiracetam, topiramato

TERAPIA

Obiettivo primario della terapia deve essere il miglioramento della qualità della vita del paziente attraverso il **controllo completo delle crisi** in assenza di reazioni avverse rilevanti: questo obiettivo può essere raggiunto in circa il 70-80% dei casi.

La **monoterapia** è preferibile perché:

- minore frequenza di effetti collaterali
- mancanza di interazione tra farmaci—> spesso però si hanno interazioni con farmaci che vengono assunti per altre patologie
- migliore compliance del paziente
- riduzione spese—> molti di questi farmaci sono generici
- azione del farmaco ed accurato monitoraggio ematico; viene fatto monitoraggio plasmatico del farmaco per comprendere se paziente trattato è nella situazione idonea, migliore per rispondere al trattamento

Il successo della terapia con un solo farmaco dipende da:

- diagnosi corretta—> forma di epilessia da trattare
- adeguata scelta farmacologica per il tipo di epilessia
- ottimale somministrazione del farmaco ed accurato monitoraggio ematico

NB: Tutti i farmaci disponibili sono sintomatici: sopprimono gli attacchi o la genesi degli attacchi **senza garantire cura.**

L'uso di un solo farmaco (monoterapia) per controllare le crisi è la condizione ideale, soprattutto durante l'infanzia, poiché si deve controllare una sola serie di effetti collaterali e non vi è il problema delle interazioni farmacologiche.

Tuttavia, nelle epilessie che non rispondono bene al trattamento (epilessie farmaco-resistenti) diventa spesso necessario associare due o più farmaci (**politerapia**).

Si deve cercare in questi casi di associare farmaci che abbiano meccanismi d'azione differenti e non possiedano effetti collaterali simili, per sfruttare le azioni terapeutiche complementari e non sommare gli effetti secondari—> terapia deve essere calibrata sul paziente, sia per efficacia che tollerabilità.

Spesso però le associazioni di più farmaci vanno studiate nel singolo paziente, basandosi più sulla risposta clinica individuale che sulle conoscenze teoriche.

La crisi epilettica è determinata da eccitabilità anomala di alcuni neuroni e la sua propagazione, da uno squilibrio tra meccanismi eccitatori e inibitori.

Ci sono due approcci terapeutici possibili

1. Prevenzione o riduzione dell'eccessiva ad anomala attività dei neuroni del focolaio epilettico—> agisco su neuroni del focus epilettico
2. Promozione di effetti capaci di ridurre il propagarsi dell'eccitazione dal focolaio di insorgenza ad altri neuroni.

La convulsione è determinata da una scarica parossistica, influsso di calcio, sodio e depolarizzazione della cellula.

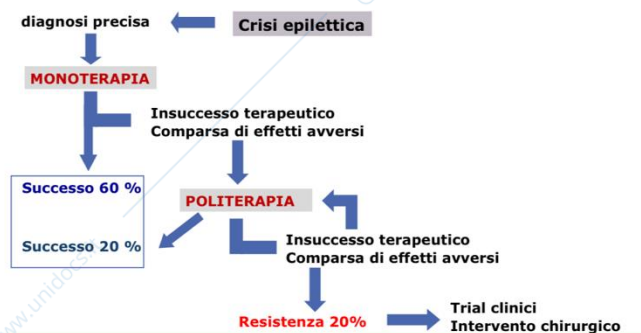
I farmaci possono

1. Contrastare meccanismi eccitatori
2. Promuovere meccanismi inibitori

I farmaci funzionano attraverso queste due strategie, la difficoltà sta nel selezionare il farmaco migliore e a seconda del tipo di epilessia capire quale possa essere l'intervento migliore

TARGET DEI FARMACI ANTIEPILETTICI (AEDs)

1. Aumento della trasmissione GABAergica —> aumento della sintesi, riduzione della degradazione, meccanismi recettoriali
2. Diminuzione dei livelli di Glu—> interferisco con recettori Glu, diminuire rilascio Glu
3. Blocco dei canali del voltaggio del sodio e calcio
4. Aumento dell'attività dei canali del potassio —> aumento corrente in uscita del potassio
5. Meccanismi pleiotropici —> farmaci che hanno molteplici meccanismi, agiscono a diversi livelli—> può essere utile nel decorso clinico



In caso di resistenza recluto pazienti per trial per studi molecole nuove con diverso meccanismo o intervento chirurgico per la rimozione del focus epilettico.

I farmaci antiepilettici si distinguono in

- Classici
- Recenti

Non si ha novità dal punto di vista dei meccanismi; i meccanismi sono comuni ma nei farmaci recenti può esserci il coinvolgimento del sistema GABAergico e glutammatergico ma il bersaglio principale della terapia sono i **canali del sodio**, ce ne sono altri.

1) CANALE DEL SODIO

Primo bersaglio della terapia farmacologica dal punto di vista cronologico.

Su di esso agiscono farmaci come carbamazepine, fenitoina, tipiramato, la cosa IgE, l'amatriciana, valproate, zonisamide e vanno tutti a **interferire con la conduttanza del canale al sodio voltaggio-dipendente**.

Attraverso questo meccanismo riducono l'eccitabilità dei neuroni e la loro capacità di scaricare ad alta frequenza.

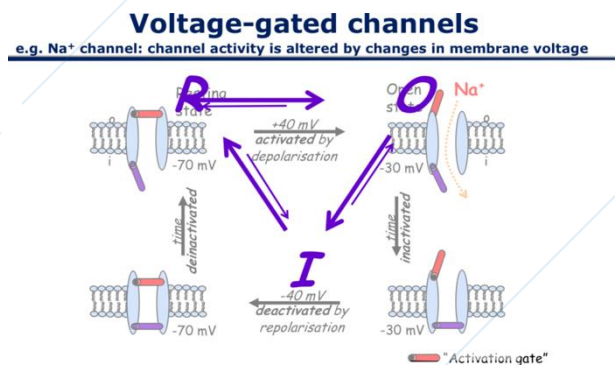
Il canale del sodio esiste in 3 fasi;

A riposo il canale è chiuso. Nel momento in cui arriva un'onda depolarizzante il canale si apre, entra il sodio e la cellula si depolarizza; tuttavia il canale non passa subito a uno stato chiuso ma passa a uno stato di *inattivazione*; da questa poi torna alla fase di riposo per essere nuovamente eccitato.

Nella fase di inattivazione si ha una particella inattivante che impedisce al canale di essere eccitato; se arriva altro impulso il canale non viene eccitato.

Per essere riattivato è necessaria una depolarizzazione fino a -70mV ; si chiude la porta di attivazione e si riapre quella di inattivazione e si ritorna allo stato di riposo, in cui è responsivo alle correnti depolarizzanti e può essere eccitato

Se il canale scarica molto è probabile che il canale si trovi in fase di inattivazione.



I farmaci che agiscono su questo canale possono agire a diversi livelli

1. Possono bloccare canale nella fase di riposo
2. Possono bloccare il canale aperto
3. Agisce sulla fase di inattivazione

Se blocco il canale del sodio nella fase di riposo vado a impedire l'attivazione di tutti i canali del sodio; questo meccanismo ha azione generalizzata e inibisce totalmente l'eccitabilità nervosa.

Se invece vado ad agire su un recettore nello stato inattivato si ha maggior selettività, in quanto si va a bloccare soprattutto quei canali molto attivi.

Se il canale viene eccitato notevolmente avrà più probabilità di passare allo stato inattivato; un farmaco che agisce con questa modalità andrà ad agire maggiormente sui neuroni molto eccitati, quindi sarà più selettivo per il focus epilettico, preservando l'azione dei canali che funzionano normalmente

Farmaci che agiscono sul canale del sodio:

1. Phenytoin, Carbamazepine, lamotrigine, rufinamide—> Block voltage-dependent sodium channels at high firing frequencies—use dependent
2. Oxcarbazepine—> Blocks voltage-dependent sodium channels at high firing frequencies. Also effects K⁺ channels—> profilo di tollerabilità migliore rispetto a carbamazepine
3. Zonisamide—> Blocks voltage-dependent sodium channels and T-type calcium channels.
4. Valproato

Scelta del farmaco viene eseguita sulla base del profilo di tollerabilità del farmaco, in quanto il meccanismo terapeutico non cambia

FENITOINA

È il farmaco non-sedativo più antico.

Viene utilizzato come farmaco di prima linea per le convulsioni focali, ha un elevato legame con le proteine plasmatiche, per cui può competere con altri farmaci.

Il Valproato spiazza il farmaco dal legame con le albumine —> problematiche con tollerabilità

È un induttore del CYP450; interferisce con il proprio metabolismo ma anche di altre sostanze; il metabolismo del farmaco è potenziato da alcol e diazepam.

Ha attività sedativa, attività attesa dal meccanismo.
Sono disponibili formulazioni a lento rilascio

Esiste un profarmaco somministrato per via parenterale (iniezione IM), la **fosfenitoina**. Viene utilizzato nel caso di emergenza, in cui non sia possibile gestire paziente

EVENTI AVVERSI

- Irsutismo
- Acne
- Iperplasia gengivale—> peculiare per fenitoina
- Sindrome fetale idantoinica —> ritardo della crescita, microencefalia, anomalie cranio-facciali probabilmente causate da un metabolita epossidico della fenitoina.
Sono aspetti da considerare in gravidanza—> controindicato in gravidanza

CARBAMAZEPINA

Ampliamente usato in diversi tipi di epilessia, sia per epilessia focale che tonico-clonica.

È un induttore del CYP3A4 e quindi può essere un fattore limitante perché altera il metabolismo di diverso farmaci—> complicato quando si deve gestire paziente con poli terapia, sia per controllare condizioni patologiche che per epilessia —> spesso necessario monitoraggio dei livelli plasmatici

È anche uno stabilizzatore dell'umore

Farmaci associati

Eritromicina e analoghi
Fluoxetina
Fluvoxamina
Isoniazide
Verapamil
Diltiazem

Fenobarbital
Fenitoina
Primidone

Aloperidolo
Clonazepam
Fenitoina
Valproato
Cumarinici
Warfarina

Interazioni

Aumentano i livelli di carbamazepina

Diminuiscono i livelli di carbamazepina

Carbamazepina ne diminuisce i livelli

Se farmaco ha IT ampio il problema delle interferenze si può gestire meglio rispetto a farmaci con IT ristretto

Adverse Effects:**Common**

- Diplopia and ataxia (most common),
- gastrointestinal disturbances;
- sedation at high doses

Occasional:

- Retention of water and hyponatremia;
- rash cutanei
- agitation in children

Rare:

- discrasia ematica (riduzione bianchi) and severe rashes → può portare a interruzione del trattamento

OXCARBAZEPINA

È un nuovo farmaco, introdotto sul commercio nel 1990 ed è strettamente.

È correlato alla carbamazepina ed è approvato sia per monoterapia che nella terapia aggiuntiva per il trattamento di crisi focali

Ha azione anche sui canali del potassio.

È un **profarmaco**, il suo metabolita è il 10-OH; ha azione simile alla carbamazepina. Se oscarzepina ha emivita di 1-2 ore, il metabolita ha emivita di 10 ore.

Dà una certa induzione del CYP450 ma meno della carbamazepina; è sedativo ma è meno tossico della carbamazepina → profilo di tollerabilità migliore

ESLICARBAZEPINA ACETATO

Derivato dell'Oxcarbazina; questa viene biotrasformato negli enantiomeri R e S della licarbazepina. L'enantiomero S è stato registrato come eslicarbazepina.

Ha profilo simile a Oxcarbazepina.

È approvato sia in USA che in europa, sia in monoterapia che in terapia aggiuntiva.

Condivide lo stesso meccanismo dei farmaci precedenti ma ha profilo cinetico più stabile → meno fluttuazioni nel torrente circolatorio.

Most common Side effects

- dizziness, sleepiness, headache, nausea, vomiting, double vision, abnormal coordination
- Low incidence Side effects
- low blood sodium (.6-1.3%) - better than Trileptal
- Rash in 3%

Not associated with changes in total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) levels, and glucose
No effect on body weight

There may also be an increased risk of suicidal thoughts.

Contraindications—> Eslicarbazepine acetate is contraindicated in people with second- or third-degree atrioventricular block.

ACIDO VALPROICO

Ha meccanismo complesso, ha importante attività come inibitore del calcio di tipo T—> bersaglio utile nelle assenze, oltre che inibitore del canale del sodio.

Inoltre è un GABA mimetico; aumenta la disponibilità di GABA, aumenta la sintesi e ne inibisce il catabolismo perché inibisce la GABA transaminasi.

Inibisce 3 bersagli—> dimostra la sua attività in diverse forme di epilessia

Indications:

- Simple or complex focal, & primary generalized tonic-clonic
- Also used for absence, myoclonic, and atonic seizures.
- Highly effective for photosensitive epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy.

Contraindications: —> Liver disease

Interazioni farmacocinetiche —> Affects metabolism of many drugs through liver enzyme inhibition

Adverse Effects:

- Weight gain (30-50%)
- Dose-related tremor
- Transient hair loss
- Polycystic ovary syndrome and menstrual disturbance
- Bone loss
- Ankle swelling

2) SINAPSI GABAERGICA

Potenziando la trasmissione GABAergica si inibisce la componente eccitatoria e si riduce la propagazione della scarica.

Ci sono diversi target per l'azione farmacologica

1. Inibizione degradazione del GABA
2. Inibizione del trasportatore
3. Azione sul recettore GABA_A

Il VIGABATRINA inibisce irreversibilmente la GABA transaminasi.

Il VALPROATO aumenta i livelli di GABA inibendo la semialdeide reductasi e la semialdeide deidrogenasi (-GABA e⁻ GHB).

Il GABAPENTINA aumenta il rilascio di GABA (?), senza avere effetti sui recettori GABA e senza modificare la scarica neuronale eccitatoria.

BARBITURICI e BENZODIAZEPINE aumentano il segnale GABA sul recettore GABAA.

La TIAGABINA inibisce la ricaptazione del GABA in neuroni e cellule gliali.

BARBITURICI

Feno arbitro e primidone vengono utilizzati come anticonvulsioni.

Fenobarbitalè indicato come farmaco di seconda scelta per le scrissi focali o le tonico-cliniche

Rapid absorption has made it a common choice for seizures in neonati, but adverse cognitive effects cause it to be used less in older children and adults.

Vengono utilizzati anche nella condizione di Status epilepticus—> manifestazione convulsiva accentuata, bisogna intervenire rapidamente; vengono utilizzati in questa condizione in virtù della loro cinetica rapida

Contraindications—> Absence Seizures

BDZ

1. Diazepam (Valium)
2. Lorazepam (Ativan)
3. Clonazepam (Klonopin)
4. Clorazepate (Transxene-SD)

Sono utilizzate come anticonvulsione.

Hanno indicazioni specifiche

- Clorazepato viene utilizzato in combinazione per la risoluzione di crisi focali
- Clonazepam, utilizzato in forme di epilessia particolare; trattamento non deve superare i 6 mesi
- Diazepam e lorazepam sono i farmaci di prima scelta per i trattamenti acuti; lorazepam è più utilizzato perché diazepam viene somministrato per IV dolorosa
- Diazepam: Intermittent use for control of seizure clusters. frequently combined with phenytoin.

Solo Clonazepam e clorazepato sono utilizzati per il trattamento a lungo termine

TIAGABINA

È un inibitore del trasportatore del GABA GAT-1

reduces reuptake of GABA by neurons and glial cells.

– Indications:

- Approved in 1998 as an adjunct therapy for focal seizures in patients at least 12 years old.

– Contraindications: • Absence seizures

GABAPENTINA

Inizialmente disegnato come agonista del GABA, ma agisce come inibitore selettivo del canale del calcio voltaggiodipendente che contiene le subunità $\alpha 2\gamma 1$

Indications:

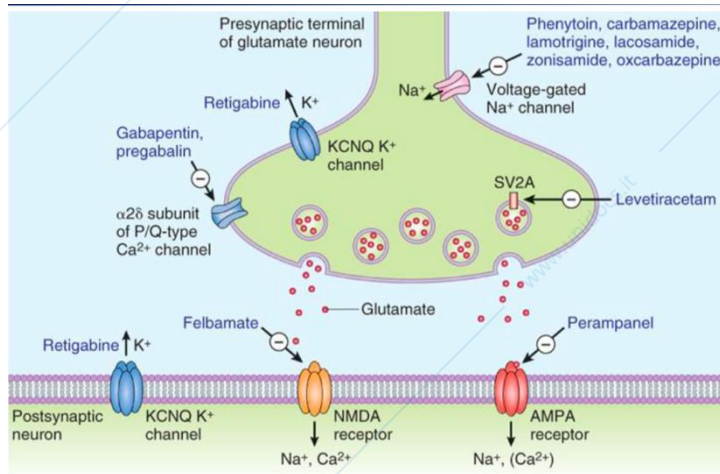
– Adjunct therapy in adults and children with focal & secondarily generalized seizures.

- Also effective as monotherapy. —> poco usato in monoterapia

- Contraindications:
- Can exacerbate myoclonic & absence seizures.

-Adverse Effects:

- Weight Gain (5%) with ankle edema
- Irritability
- Behavioral problems in children (6%)
- Has been associated with movement disorders.



PREGABALIN

Ha azione analoga alla GABAPENTINA

È stato approvato nel 2005 per la terapia aggiuntiva per crisi focali o convulsioni generalizzate secondarie+

Viene utilizzato anche nel trattamento del dolore neuropatico e nella fibromialgia

3) SINAPSI GLUTAMMATERGICA

Dobbiamo distinguere farmaci che

- Interferiscono con il rilascio di Glu e riducono l'eccitabilità del neurone e di conseguenza il rilascio di NT
- Farmaci che hanno azione a livello dei recettori del Glu

Troviamo anche farmaci che bloccano canali del sodio, canali del calcio, retiglabina che aumenta conduttanza K e farmaci che agiscono su NMDA E AMPA.

FELBAMATO

È un antagonista competitivo per il sito della Gly; tuttavia non è molto selettivo in quanto ha anche altro meccanismi come

- 1) blocking voltage-dependent sodium channels
- 2) blocking calcium channels
- 3) potentiation of GABA actions.

Impiego limitato alle epilessie refrattarie perché ha elevata incidenza di anemia a plastica e problemi epatici—> tollerabilità ridotta, confinato come farmaco di seconda o terza scelta

TOPIRAMATO

Farmaco che è considerato glutammatergico in certa misura, ma ha anche altri meccanismi d'azione

Mechanism of Action:

- Na⁺ channel inhibitor
- Enhances post-synaptic GABAA receptor currents.
- Kainate receptor antagonist (blocks a certain type of glutamate channel)

– Indications:

- Adjunct therapy for focal and primary generalized tonic-clonic seizures in adults and children over 2→ non è farmaco di prima scelta
- Decreases tonic and atonic seizures in children with Lennox-Gastaut syndrome.

– Contraindications: → History of kidney stones, calcoli renali

Drug Interactions:

- Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, & primidone decrease blood levels di topiramato

– Adverse Effects:

- Nervousness & paresthesias
- Psychomotor slowing, word-finding difficulty, impaired concentration, interference with memory
- Weight loss & anorexia
- Metabolic acidosis

1) CANALI CA DI TIPO T->

Sono canali a bassa soglia, la cui inibizione, soprattutto a livello dei nuclei talamici, rappresenta un meccanismo interessante. Il talamo è un punto dove vanno a convergere input dalla corteccia, a questo livello poi possono “rimbalzare” e provocare una generalizzazione dell’episodio epilettico. I neuroni talamici sono come dei pacemaker della scarica ritmica corticale.

L’inibizione specifica di questo tipo di canali è un meccanismo per il trattamento del piccolo male.

Il farmaco d’elezione in questo caso è ->

- **ETOSUCCIMIDE ->**

Riduce l’attività di questi canali T del Ca.

Ha emivita lunga (60 ore).

Controindicato per crisi focali e tonico-cloniche.

Effetti collaterali possono essere comportamento psicotico, discrasia ematica, cefalea, singhiozzo, anoressia. Nonostante questi effetti, rappresenta il farmaco di prima scelta per il trattamento di questa forma di epilessia.

- **Formulazioni a lento rilascio ->**

Nella gestione del paziente epilettico, per quanto riguarda la stabilizzazione, si possono usare formulazioni di farmaci antiepilettici che garantirebbero un profilo cinetico migliore, evitando fluttuazioni della C plasmatiche che ci sono normalmente. L’idea di queste formulazioni è di evitare le fluttuazioni, cioè evitare l’abbassamento di C che può esporre al rischio di attacco epilettico, ma anche di evitare gli effetti collaterali dose dipendenti.

Esistono 3 formulazioni a rilascio prolungato ->

Formulazione dell’oxcarbazepina

2 formulazioni della topiramato.

Queste formazioni garantiscono di stare nel range terapeutico, di evitare effetti collaterali e crisi epilettiche.

- Status epilettico ->

Condizione emergenziale, pazienti in preda a crisi epilettica massiva. Per questo, esistono farmaci che agiscono molto rapidamente ->

Diaxepam e lorazepam endovena (rapidi e potenti)

Eventualmente sono seguiti da altri farmaci come fenitoina, fosfenitoina, con durata d'azione maggiore. anche fenobarbital quando abbiamo controllato la crisi

- Interazioni farmacologiche ->

Molti di questi farmaci sono induttori del CYP450. Sono fenitoina, carbamazepina, fenobarbital. Sono induttori del loro steso metabolismo, ma vanno anche a indurre metabolismo di altri farmaci. Acido valproico invece agisce come inibitore del CYP450.

Quindi bisogna fare delle considerazioni specifiche a seconda del paziente -> il paziente epilettico è cronico, bisogna scegliere attentamente il farmaco anche a seconda di altri farmaci che il paziente prende.

- Considerazioni conclusive ->

- I farmaci dovrebbero essere efficaci nel bloccare le convulsioni. il vero obiettivo è prevenire le crisi convulsive garantendo vita normale
- La scelta del farmaco si basa molto sui possibili effetti collaterali, andando sempre a preferire i farmaci di prima scelta.
- Bisogna scegliere il farmaco in base al tipo di epilessia
- I farmaci più nuovi tende ad avere minore capacità di deprimere SNC, questo è importante nel trattamento a lungo termine.
- La terapia è cronica, deve proseguire per almeno 2 anni, poi si può pensare di ridurre\ sospendere il trattamento
- Rischio di ricorrenza è molto variabile, in genere nell'80% dei casi abbiamo un'altra crisi nell'arco di 4 mesi.

• **FOCAL SEIZURES**

1. **Carbamazepine, phenytoin**
2. Valproic acid, lamotrigine, gabapentin, benzodiazepines, barbiturates
3. Adjunct: Tiagabine, topiramate, levetiracetam, zonisamide

• **Generalized seizures:**

A. TONIC-CLONIC (GRAND MAL):

1. **Carbamazepine, phenytoin**
2. Valproic acid, lamotrigine, gabapentin, benzodiazepines, barbiturates
3. Adjunct: Topiramate, zonisamide

B. ABSENCE (PETIT MAL):

1. **Ethosuximide**
2. Valproic acid (when absence seizures coexist with tonic-clonic seizures)
3. Clonazepam
4. Adjunct: Lamotrigine, benzodiazepines

• **MYOCLONIC SYNDROMES:**

1. **Valproic acid**
2. Clonazepam and other benzodiazepines
3. Adjunct: levetiracetam

• **STATUS EPILEPTICUS:**

Treatment is **intravenous diazepam** or **lorazepam** followed by **intravenous fosphenytoin** (or phenytoin) or **phenobarbital**.