

- **Επιληψία:** νευρολογικός όρος*, που περιγράφει ένα **σύνολο συνδρόμων με κοινό χαρακτηριστικό τη χρόνια τάση για επαναλαμβανόμενα επεισόδια παροξυσμών**, που δεν συνδέονται με εξωτερικό ερέθισμα. Μικρές, παροδικές μεταβολές της ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας, που αποδίδονται σε υποβόσκουσα διαταραχή, προκαλούν ξαφνική **υπερφόρτωση** (η διέγερση υπερισχύει της καταστολής).
- **Αιφνίδιες κρίσεις, με συμπτώματα:** σπασμών (υπερδιέγερση νευρώνων εγκεφαλικού φλοιού), απώλειας των αισθήσεων, αλλαγής συμπεριφοράς, οπτικών, ακουστικών, οσφρητικών ψευδαισθήσεων (υπερδιέγερση νευρώνων βρεγματικού ή ινιακού φλοιού).



- **Η παθοφυσιολογία της επιληψίας αφορά τη μετατροπή ενός φυσιολογικού δικτύου σε υπερδιεγέριμο.**
- **Σπασμός:** η κλινική παρατήρηση ανώμαλων και ασυγχρόνιστων κινήσεων. **Υπάρχουν τουλάχιστον 20 διαφορετικά είδη σπασμών.**

* *επιλαμβάνω = κινούμαι χωρίς έλεγχο (Ιπποκράτης)*

Ιδιοπαθής, Δευτεροπαθής, ή Κρυπτογενής νόσος: αιτία άγνωστη στο 30% των περιπτώσεων.

Στο 70% των περιστατικών συνδέεται με εύρημα:

Εγκεφαλική κάκωση: τραύμα, εγκεφαλικό επεισόδιο, όγκος

Κληρονομικότητα/γενετική προδιάθεση: (γενετικές μεταλλάξεις διαύλων νατρίου – channelopathies). Το οικογενειακό ιστορικό αυξάνει (x2.5) την πιθανότητα για την εμφάνιση **γενικευμένων σπασμών**.

Δηλητηρίαση: (πχ Pb), χρόνια χρήση αλκοόλης κ.α. εθιστικών ουσιών

Λοίμωξη: μηνιγγίτιδα, ιϊκή εγκεφαλίτιδα, διφθερίτιδα κλπ

Ασθένειες: κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης

Συνήθως δεν επηρεάζεται η νοητική διαύγεια του ασθενούς.



Από επιληψία υπέφεραν αρκετοί διάσημοι, όπως: Πυθαγόρας, Vincent van Gogh, Edgar Allan Poe, Newton, Leonardo da Vinci, Lord Byron, Michelangelo, Napoleon Bonaparte, Tchaikovsky, Richard Burton.

Ο Chopin υπέφερε συστηματικά από **σύνθετες οπτικές παραισθήσεις**, συνοδευμένες από εξάντληση και κρίσεις άγχους. Μάλλον οφείλονταν σε επιληψία προερχόμενη από τον ινιακό λοβό.

Ο Достоевский (Ντοστογιέφσκι) περιγράφει πολύ παραστατικά τα συμπτώματα επιληπτικής επιληπτικής κρίσης:

Σπασμοί και ρίγη καταλαμβάνουν όλο το σώμα και όλα τα χαρακτηριστικά του προσώπου. ένας άνθρωπος σε επιληπτική κρίση προκαλεί φρίκη φοβερή και αφόρητη, που δεν της λείπει ως και κάποιο στοιχείο μυστικισμού.

Τι μπορείτε να κάνετε για να φροντίσετε κάποιον που εκδηλώνει επιληπτικούς σπασμούς?

- Παραμείνετε ήρεμοι και περιμένετε να περάσει η κρίση (συνήθως διαρκεί λιγότερο από 5 λεπτά).
- Προστατέψτε τον ασθενή από τραυματισμό, τοποθετώντας τον στο πάτωμα και απομακρύνοντας αιχμηρά αντικείμενα. Τοποθετείστε κάτι μαλακό κάτω από το κεφάλι του.
- Μην τοποθετήσετε τίποτα στο στόμα του. Δεν κινδυνεύει να καταπιεί τη γλώσσα του.
- Γυρίστε τον μαλακά στο πλάι.
- Μετά την κρίση μιλήστε ήρεμα και καθησυχαστικά. Μην εγκαταλείψετε τον ασθενή μέχρι να επανέλθει η διαύγειά του.



Στατιστικά στοιχεία



- ▶ 1 στα 100 άτομα (>65.000.000) εμφανίζει κάποια μορφή επιληψίας (6 εκ των 10 άγνωστης αιτιολογίας). Οι περισσότεροι (>75%) δεν λαμβάνουν θεραπεία.
- ▶ Ασθενείς: 3.000.000 στις ΗΠΑ, 6.000.000 στην ΕΕ, **86.700 στην Ελλάδα (23.000 παιδιά).**
- ▶ Στο 1/3 των ασθενών οι σπασμοί δεν ελέγχονται επαρκώς (φαρμακοάντοχες μορφές) ή αναπτύσσονται σοβαρές παρενέργειες από τα φάρμακα.

Η επιληψία διακρίνεται σε **εστιακή**, **γενικευμένη**, **σύνθετη** (εστιακή + γενικευμένη) και **άγνωστης αιτιολογίας**. Οι σπασμοί αποδίδονται σε:

- ανωμαλία έκκρισης νευροδιαβιβαστών
- δυσλειτουργία ιοντικών διαύλων
- δυσλειτουργία υποστηρικτικών κυττάρων της γλοίας
- στη παρουσία οξειδωτικού stress και φλεγμονής (neuroinflammation).

Έχουν επικρατήσει οι όροι:

- **grand mal** (τονικοκλονική επιληψία): τονική ακαμψία, ακολουθούμενη από γενικευμένους σπασμούς
- **petit mal** (αφαιρετική επιληψία): με μερική ή ολική απώλεια των αισθήσεων, συχνά για μικρό διάστημα <10sec)
- **status epilepticus** (επιληπτική κατάσταση) σοβαρές, συνεχιζόμενες κρίσεις που διαρκούν >30 λεπτά. Μπορεί να το προκαλέσουν ΟΛΕΣ ΟΙ ΜΟΡΦΕΣ επιληψίας. **Χρειάζεται επείγουσα αντιμετώπιση με φάρμακα**, διότι προκαλείται οίδημα και βλάβη εγκεφαλικών νευρώνων.



ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

Για την σωστή επιλογή τους μελετάται το υπόβαθρο και συγκεκριμένα:

- Η έναρξη των σπασμών – τοπικής εστίας ή γενικευμένης αιτιολογίας
- Η επαφή του ασθενούς με το περιβάλλον (λιποθυμικοί ή όχι σπασμοί)
- Ο τύπος των ακούσιων κινήσεων του ασθενούς



Εστιακής αιτιολογίας

Μερικοί σπασμοί, αρχίζουν σε εστία του ενός ημισφαιρίου – μπορεί να γενικευθούν

Γενικευμένοι σπασμοί

Τονικοί / κλονικοί σπασμοί
Ατονικοί / Λιποθυμικοί σπασμοί

Άγνωστης αιτιολογίας

Τονικοί / κλονικοί ή άλλου είδους σπασμοί
Λιποθυμικοί και σύνθετοι σπασμοί

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα

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

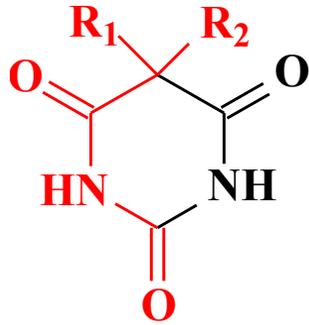
Είναι αποτελεσματικά αν βελτιώνουν την ποιότητα ζωής χωρίς:

- Εθισμό
- σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες
- σοβαρές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

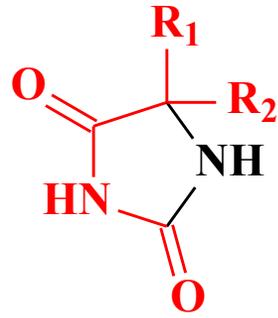
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1857 – Bromides (Locock)	1974 – Carbamazepine Ciba-Geigy
1912 – Phenobarbital A. Hauptmann/Bayer	Νεώτερα φάρμακα Felbamate Gabapentin Lamotrigine Topiramate Tiagabine Levetiracetam Oxcarbazepine Zonisamide Lacosamide Brivaracetam Clobazam Cenobamate
1937 – Phenytoin T. Putnam/Parke-Davies	
1960 – Ethosuximide Petit mal (Parke-Davies)	
1967 – Sodium Valproate Pierre Eynard	
1975 – Clonazepam Roche	

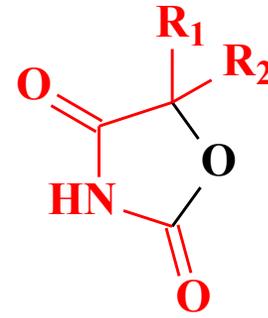




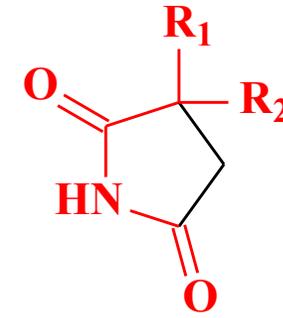
barbiturates



hydantoins



oxazolidinediones



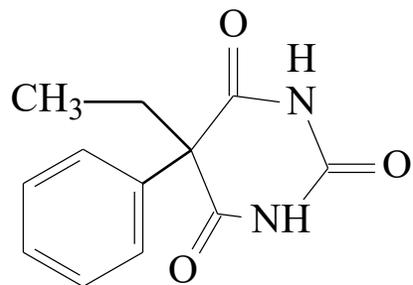
succinimides

Παλιότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα

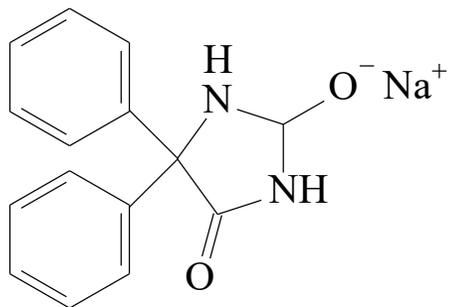
- ✓ παράγωγα κυκλικού ουρεϊδίου - χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 30 χρόνια
- ✓ Το είδος των υποκαταστατών επηρεάζει τον τύπο των σπασμών που ελέγχουν
- ✓ Ο πενταμελής ή εξαμελής δακτύλιος πιθανώς ευθύνεται για την ανάπτυξη αλλεργίας κοινής για περισσότερα του ενός από αυτά τα φάρμακα

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

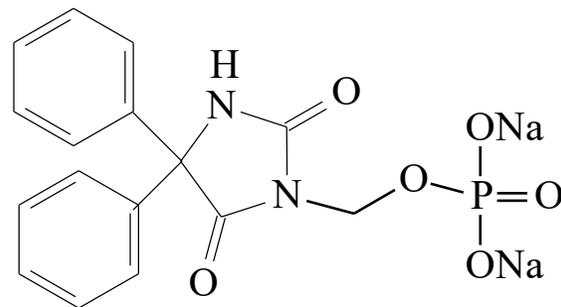
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (μεταβολισμός από το σύστημα του κυτοχρώματος), ηπατοτοξικότητα, αύξηση σωματικού βάρους, απώλεια μαλλιών, τερατογένεση.



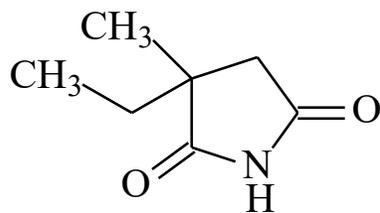
phenobarbital



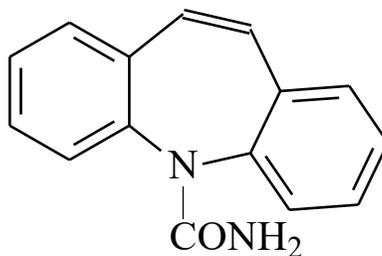
phenytoin



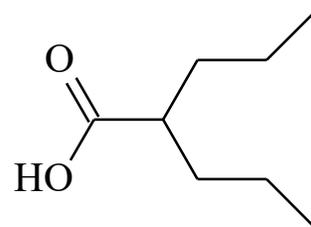
phosphenytoin



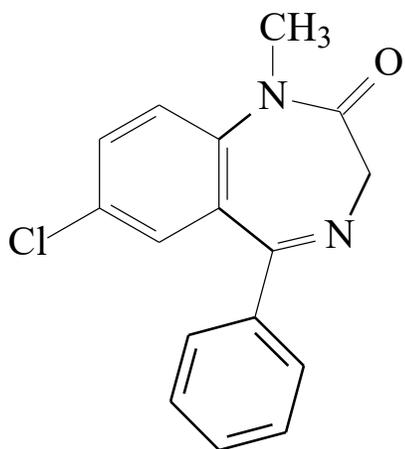
ethosuximide



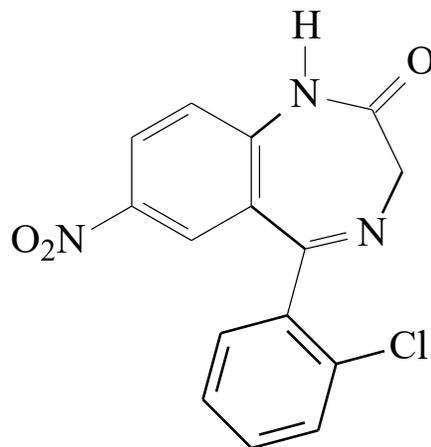
carbamazepine



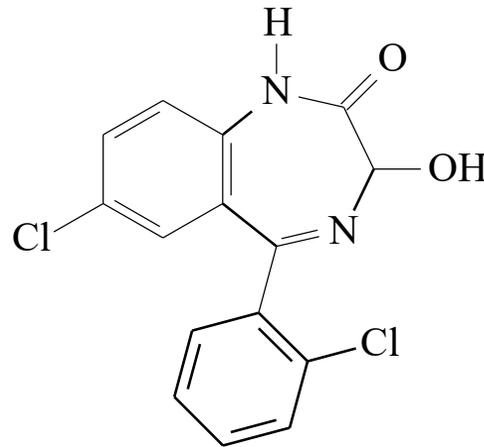
valproic acid



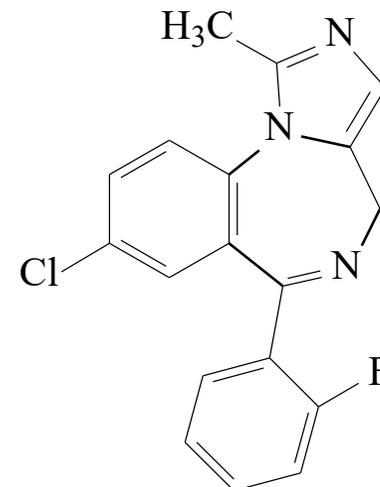
diazepam



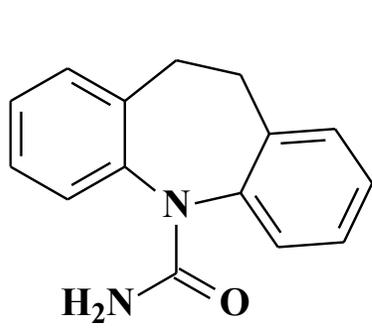
clonazepam



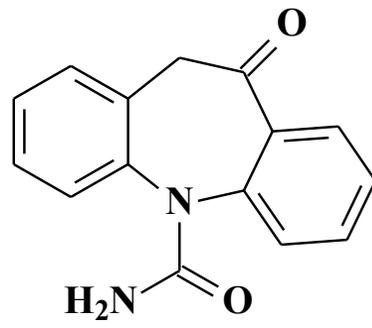
lorazepam



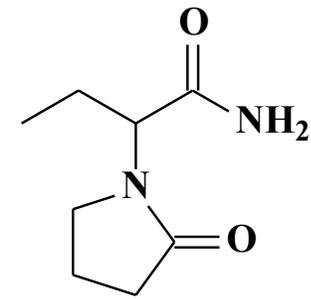
midazolam



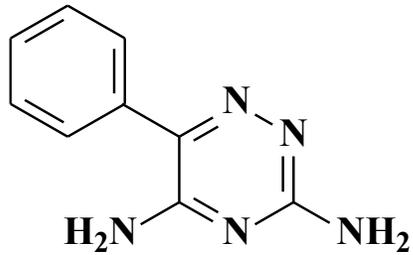
carbamazepine



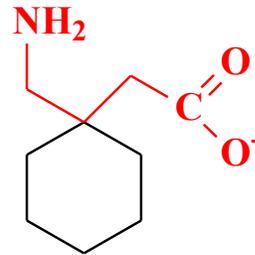
oxcarbazepine



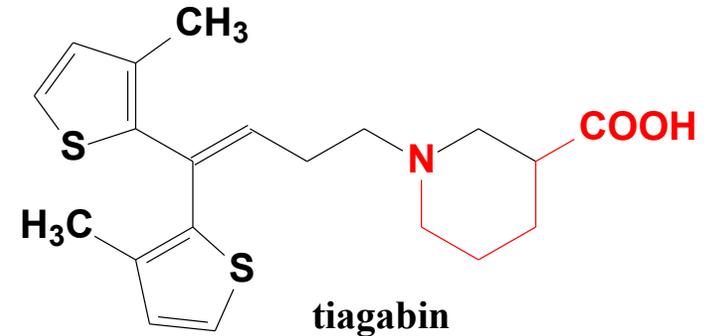
levetiracetam



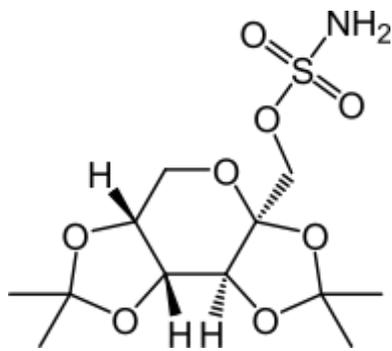
lamotrigine



gabapentin



tiagabin



topiramate

Τα νεώτερα ΑΕΦ παρουσιάζουν μεγάλη δομική ποικιλία και διαφορετικούς τρόπους δράσης

- Παρουσιάζουν λιγότερες παρενέργειες
- Επιτρέπουν συνδυαστική φαρμακοθεραπεία



Τα θεραπευτικά επίπεδα του ΑΕΦ πρέπει να παραμένουν όλο το 24ωρο. Τα μικρά μόρια υπερέχουν των βιολογικών φαρμάκων, επειδή διαπερνούν ευκολότερα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η γνώση **του κύριου μηχανισμού δράσης / φαρμακοκινητικής** είναι 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% κατατάσσεται στις φαρμακοάντοχες μορφές της νόσου.

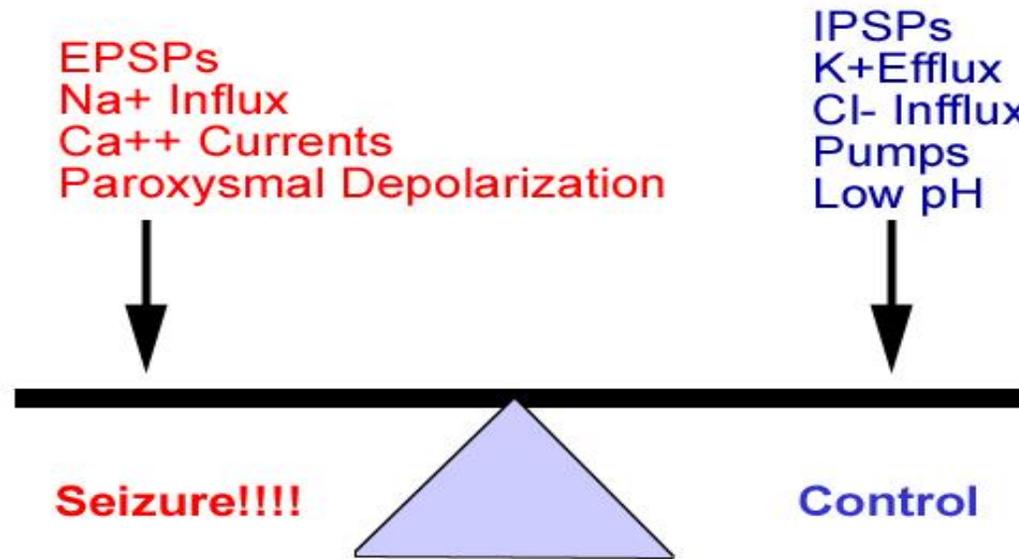
Smartphone Apps: για καταγραφή σπασμών και διαχείριση θεραπείας.



Το 30% των περιστατικών δεν ελέγχεται ικανοποιητικά:



ανάγκη για νέα φάρμακα



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⁺, Ca⁺⁺

Νευροδιαβιβαστής: γλουταμινικό, ασπαρτικό οξύ

- ♦ **Καταστολή**

Είσοδος ιόντων Cl⁻, έξοδος ιόντων K⁺

Νευροδιαβιβαστής : GABA

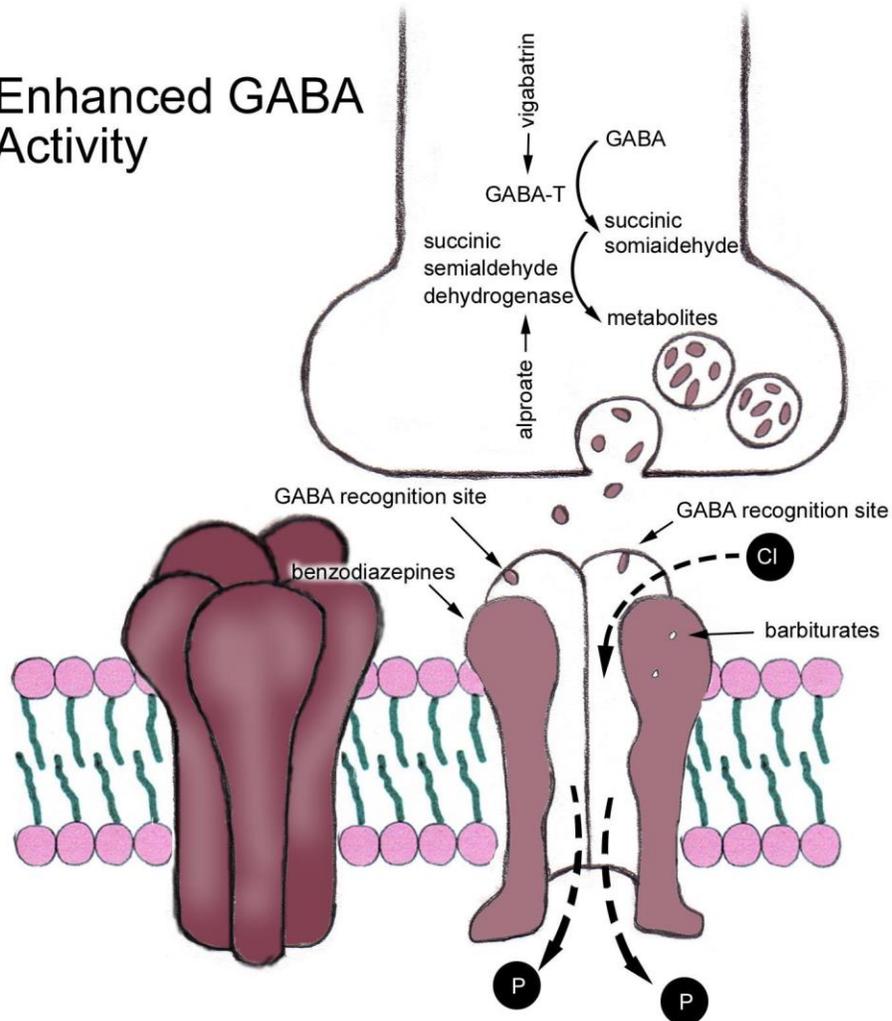
Sodium Channel	Calcium Channel	GABAERGIC	Glutamate	CA Inhibitor	Other
Phenytoin →	Ethosuximide	GABA _A Agonist	NMDA receptor	Acetazolamide	Unknown
Carbamazepine →		Benzodiazepines	Felbamate		Levetiracetam
Oxcarbazepine →		Barbiturates	AMPA/Kainate r.		Hormonal
Zonisamide →		Uptake inhibitor	Topiramate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



Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα κατηγοριοποιούνται ανάλογα με τον κύριο μηχανισμό δράσης τους.

Ορισμένα παρουσιάζουν σύνθετο ή αδιευκρίνιστο ακόμη μηχανισμό.

Enhanced GABA Activity



ΘΕΤΙΚΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΧΛΩΡΙΟΥ

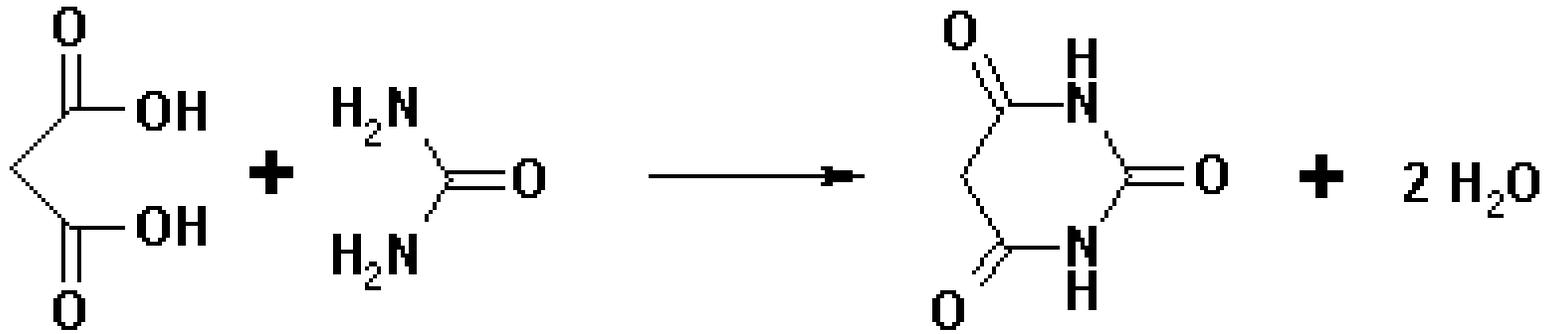
Τα ΑΕΦ ενισχύουν την είσοδο των ιόντων Cl^- στο κύτταρο =>

υπερπόλωση νευρικού κυττάρου =>
αύξηση κατωφλίου, δυσκολότερη η ανάπτυξη δυναμικού ενεργείας



Τα ΑΕΦ σταθεροποιούν την ενεργή διαμόρφωση του διαύλου χλωρίου ή επεμβαίνουν στη σύνθεση, την αποικοδόμηση και την επαναπρόσληψη του GABA

ΒΑΡΒΙΤΟΥΡΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

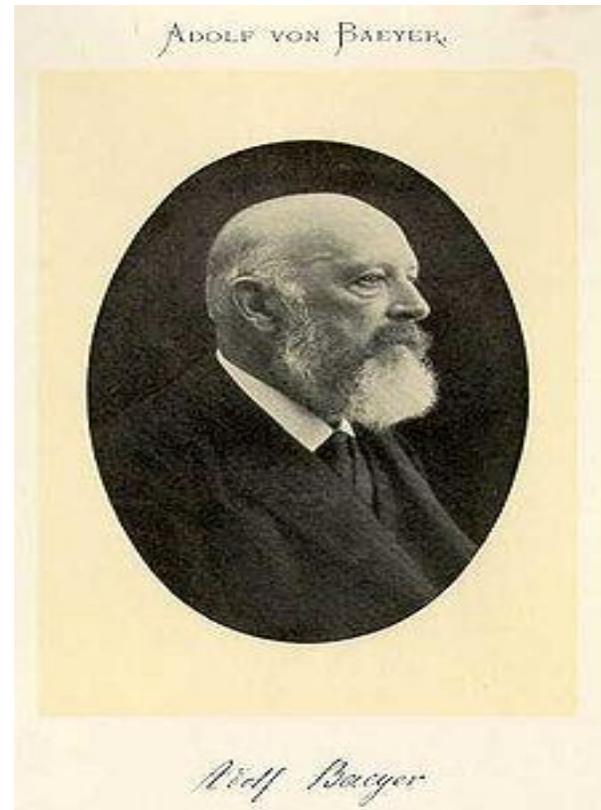


Μηλονικό
οξύ
(μήλα)

Ουρία

Bunsen,
Kekule

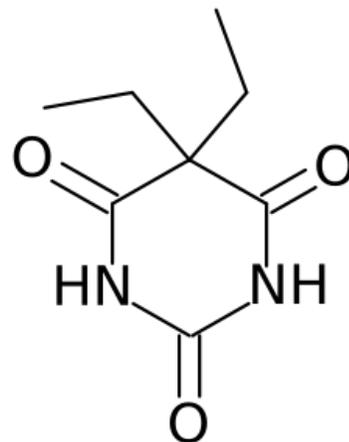
1864



Veronal (barbital):
the “true” hypnotic drug!!!!

~ 2500 βαρβιτουρικά παράγωγα
συνθέτονται και μελετώνται

Von Mering (Univ.
Halle)



Emil Fischer - Nobel Prize 1902



Barb + urea



- St Barbara, patron?
- Friend Barbara???
- “barbed” appearance of the crystals?



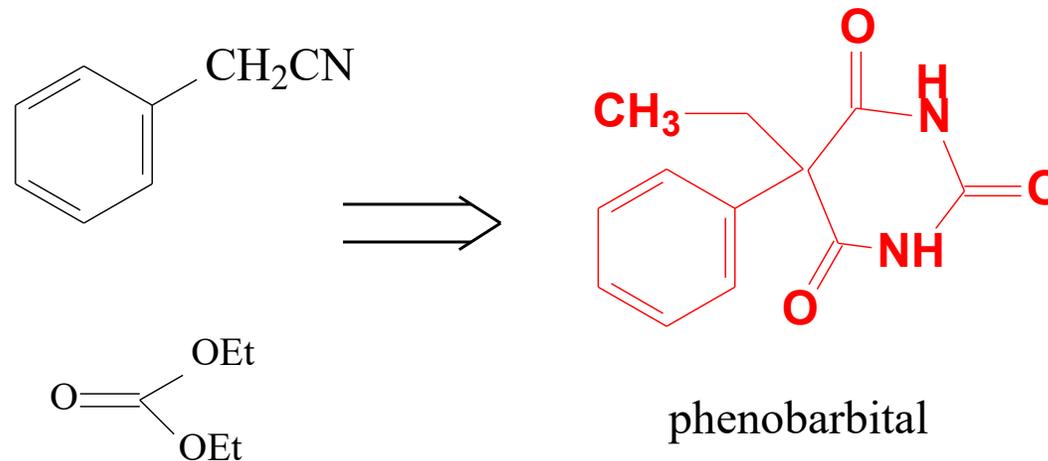
Η εισαγωγή τους στη θεραπευτική από την **Bayer** προσέφερε θεραπεία σε πλήθος παθολογικών καταστάσεων που δεν μπορούσαν να αντιμετωπισθούν προηγουμένως: νευρώσεις, ψυχώσεις, αϋπνία, γεν ανααισθησία, επιληπτικές κρίσεις.

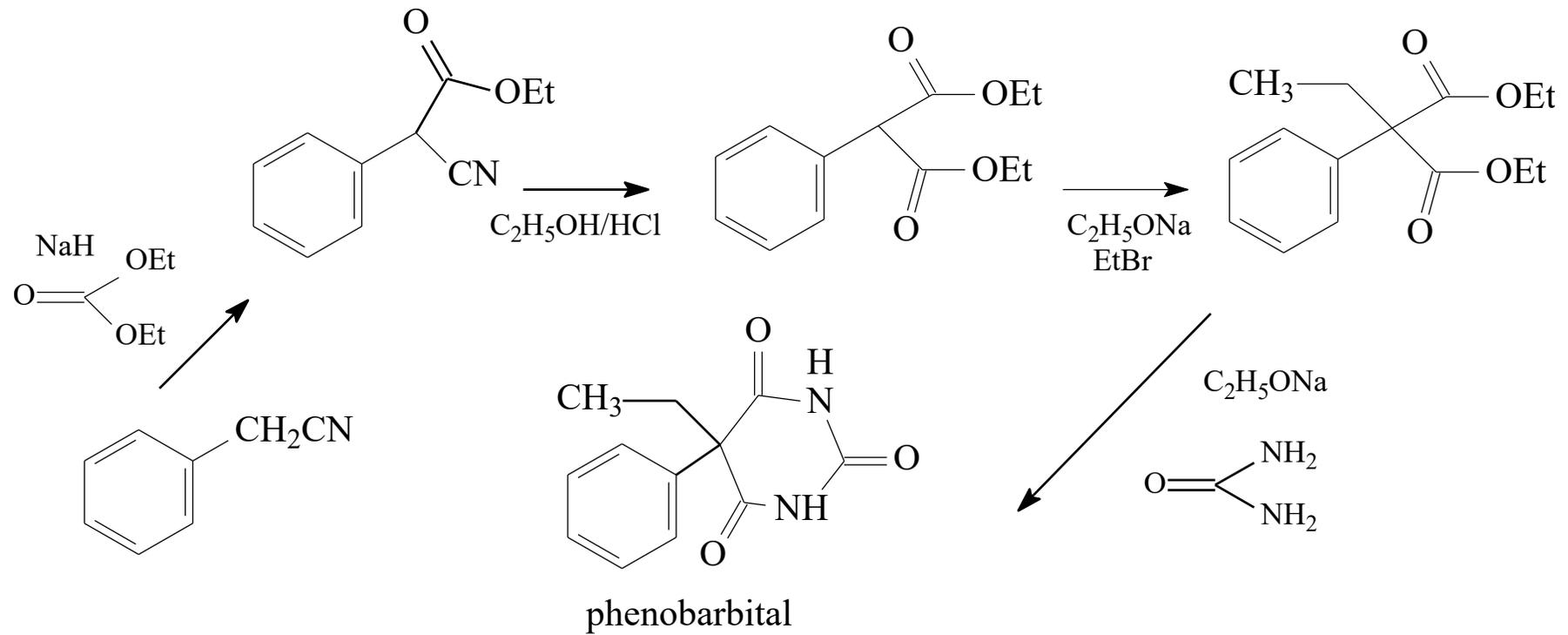
ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ

5-αιθυλο-5-φαινυλοβαρβιτουρικό οξύ, Luminal

Διαθέτει σημαντική αντιεπιληπτική δράση

Η παρουσία τουλάχιστον 1 φαινυλίου είναι απαραίτητη για δράση έναντι των γενικευμένων σπασμών.





Σύνθεση phenobarbital



King of barbiturates = μεγάλη διάρκεια δράσης: 2-6 ημέρες

PAM του GABA_A. Δεν αποκλείεται συμπληρωματική δράση και επί διαύλων νατρίου (AMPA, Kainate) Χορηγείται από το στόμα, ΟΒ 80-100%

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

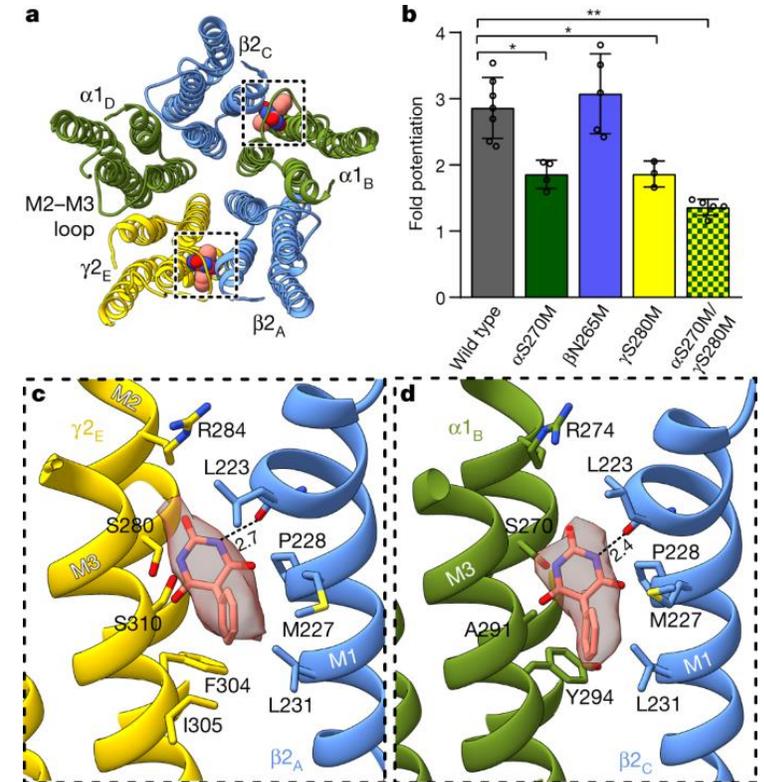
Παρενέργειες: ηπατίτιδα + απλαστική αναιμία (αποδίδονται σε ιδιοσυγκρασία)

ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΝΣ (+ ΑΝΑΠΝΟΗΣ) ΣΕ ΜΕΓΑΛΗ ΔΟΣΗ

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΘΙΣΜΟΥ



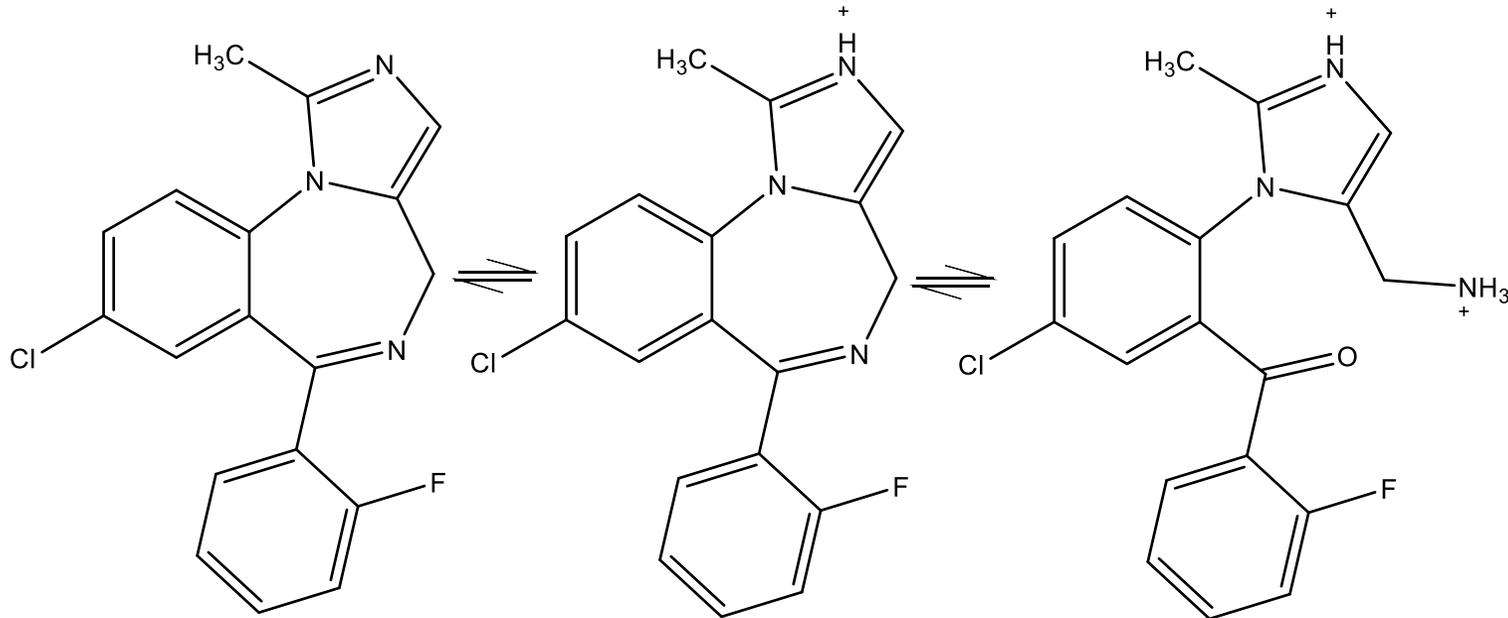
Σπάνια χορηγείται παρεντερικά: το μετά νατρίου άλας, δυσδιάλυτο στο νερό, δεν είναι σταθερό.



ΛΙΓΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

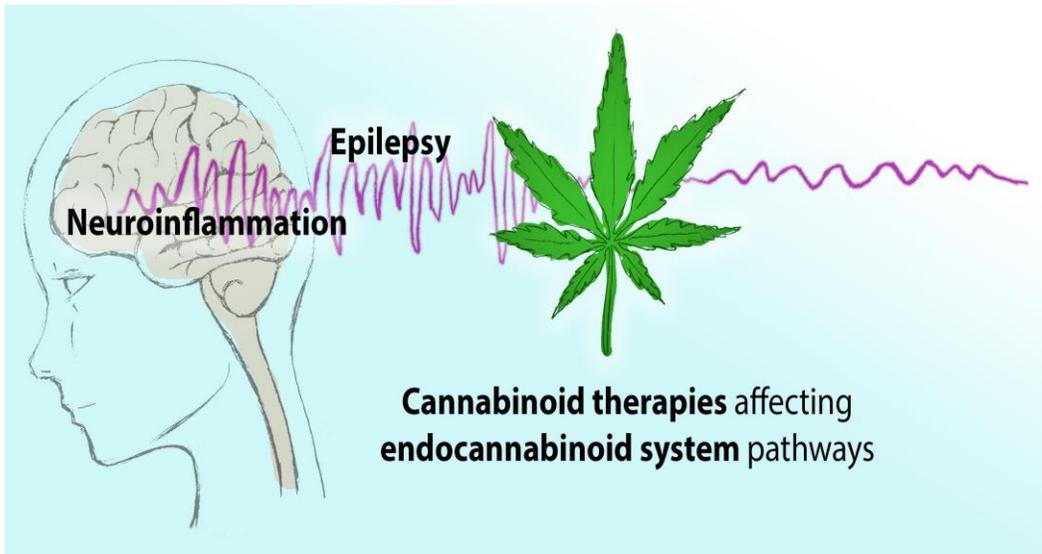
Το midazolam είναι κατάλληλο για την αντιμετώπιση του status epilepticus

Είναι υδατοδιαλυτό και έχει συντομότερη έναρξη δράσης στον εγκέφαλο από το diazepam



Υδατοδιαλυτό υπό την ανοιχτή μορφή, όταν χορηγηθεί ενδοφλεβίως (pH 7.4, 37°C) μετατρέπεται πλήρως ($t_{1/2}=10\text{min}$) προς τη δραστική και λιπόφιλη βενζοδιαζεπίνη.

Κυκλοφορεί και σε στοματικό διάλυμα που εφαρμόζεται στα ούλα.



Η CBD ανήκει στα μη ψυχοτρόπα συστατικά της κάνναβης, που ως δρόγη χρησιμοποιείται θεραπευτικά στην Κίνα από το 2000 π.Χ.

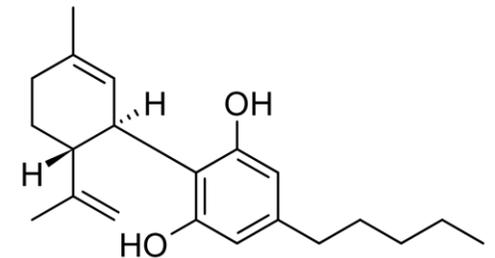
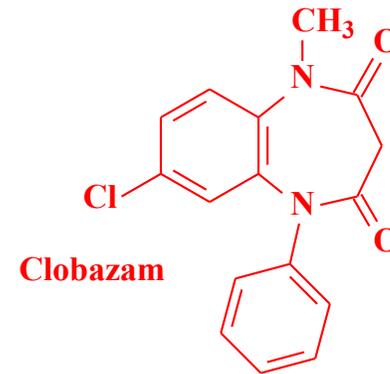
Υπάρχουν ενδείξεις για την εμπλοκή νευροφλεγμονής στη παθολογία αρκετών μορφών επιληψίας, η οποία μειώνεται με την επίδραση κανναβινοειδών.

ΛΙΓΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

Clobazam + CBD

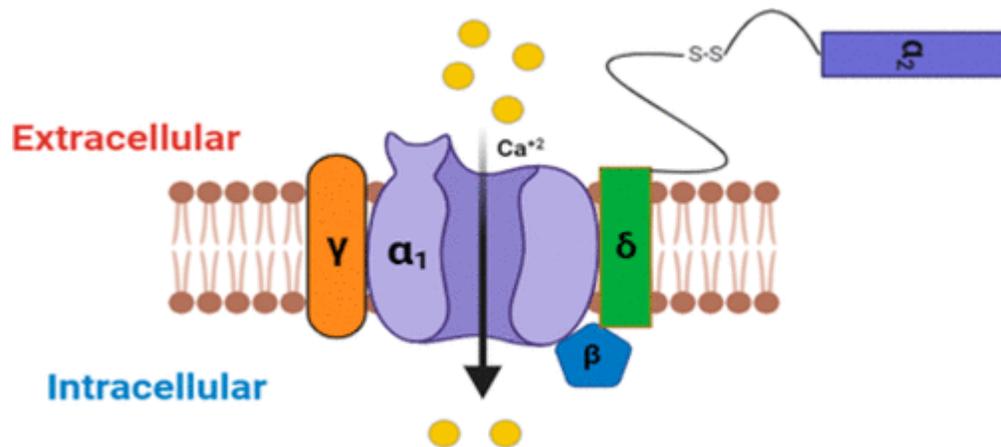
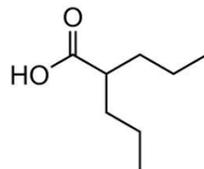
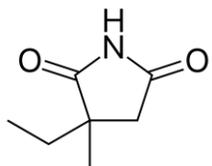
Βάσει κλινικών μελετών η κανναβιδιόλη (CBD, Epidyolex) έλαβε έγκριση (FDA, EMA) για τη θεραπεία επιληπτικών συνδρόμων της παιδικής ηλικίας (*Dravet, Lennox-Gastaut*) σε συνδυασμό με το **clobazam**.

Ο συνδυασμός επιτυγχάνει σημαντικό έλεγχο των σπασμών και παραπέμπει σε συνέργεια. Η CBD είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και τριπλασιάζει τη συγκέντρωση του **norclobazam** στον ορό αίματος. Δεν φαίνεται να διατηρεί τη δράση αν χορηγηθεί μεμονωμένα.



CBD

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

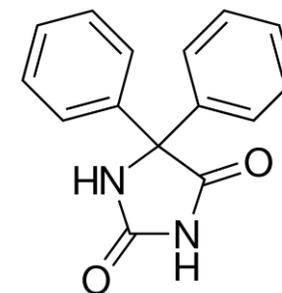
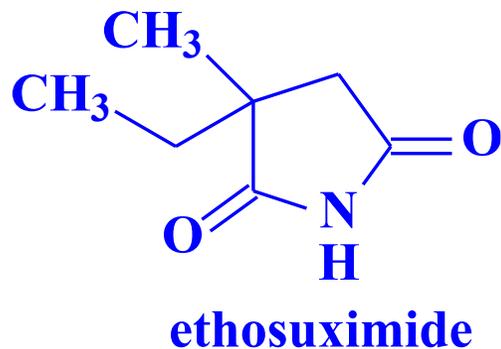
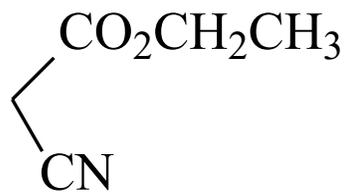
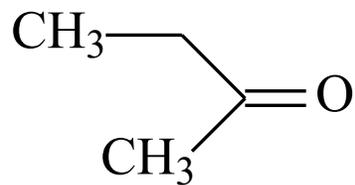


Οι προσυναπτικοί δίαυλοι ασβεστίου ελέγχουν την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών. Διακρίνονται σε:

- ✓ 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 του δυναμικού ενεργείας: θεωρούνται ως «οι βηματοδότες της εγκεφαλικής λειτουργίας». Πυροδοτούν την παροξυσμική εκπόλωση υψηλής συχνότητας που σχετίζεται με την εκδήλωση αφαιρετικής επιληψίας και τα φλοιοθαλαμικά κύματα, που παρατηρούνται κατά την επιληπτική απώλεια των αισθήσεων.

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

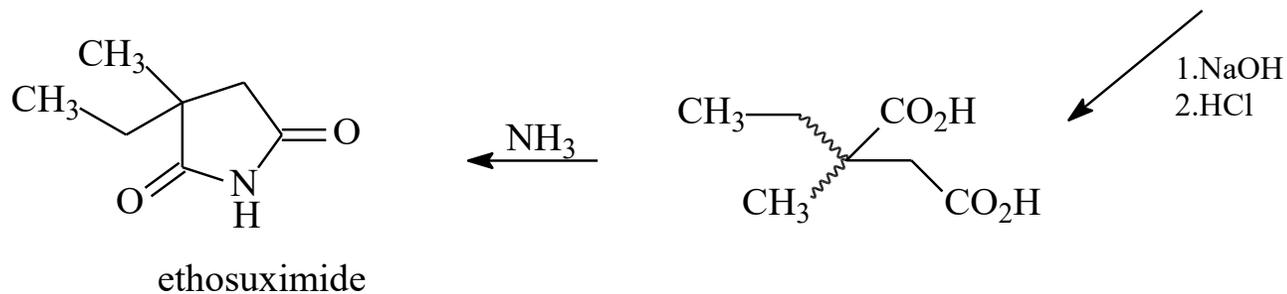
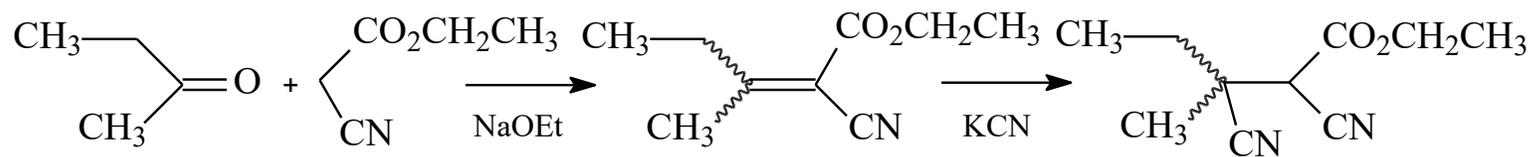


(R,S)-3-αιθυλο-3-μεθυλοπυρρολιдино-2,5-διόνη

Η αντικατάσταση του N3 της φαινυτοΐνης με μεθυλένιο ελαττώνει τη δραστικότητα έναντι γενικευμένων σπασμών αλλά την αυξάνει έναντι των λιποθυμικών σπασμών. Το αιθοσουξιμίδιο παρουσιάζει τη μικρότερη τοξικότητα σε αυτή τη κατηγορία και προτιμάται για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Ήπιες παρενέργειες: από το πεπτικό και το ΚΝΣ (ζάλη, κατάθλιψη)



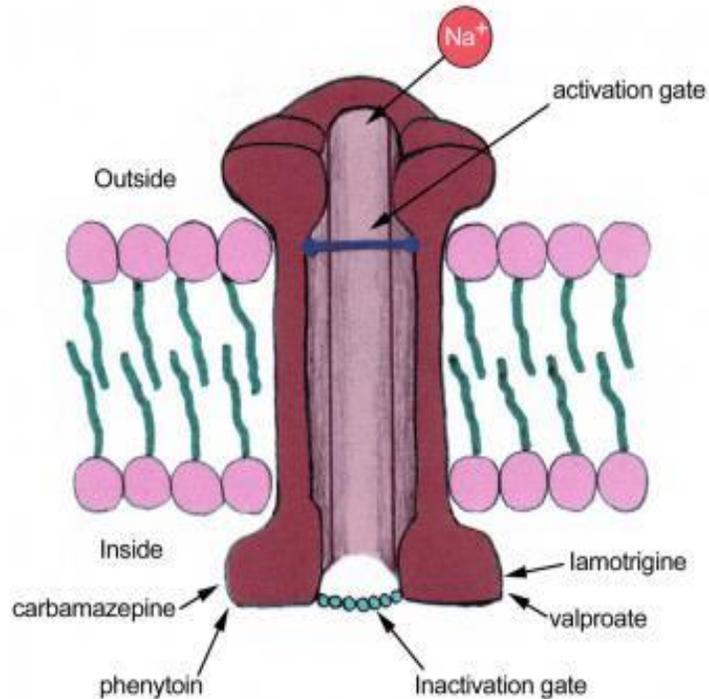


Στοχευμένη δράση

Αναστολέας των T-διαύλων Ca^{2+} των θαλαμικών νευρώνων, που εμπλέκονται στους λιποθυμικούς σπασμούς (petit mal) => αναποτελεσματικό σε άλλη επιληψία.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΕΣ ΤΩΝ ΔΙΑΥΛΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥ

Enhanced Na⁺ Channel Inactivation



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

carbamazepine

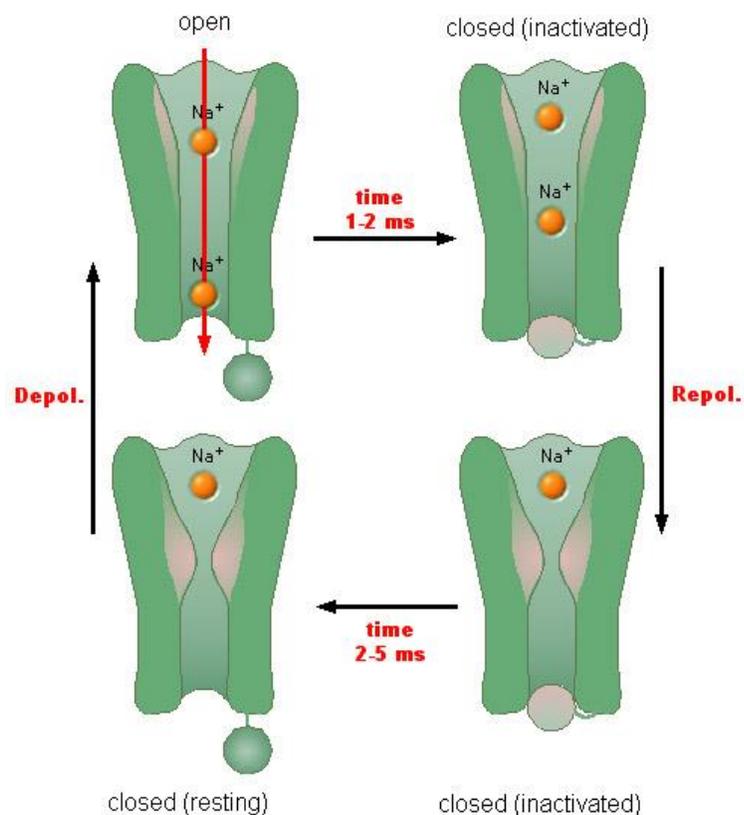
oxcarbazepine

phenytoin

fosphenytoin

lamotrigine

zonisamide



- **Κλειστός διάυλος (closed resting state)** => δεν επιτρέπει την είσοδο Na⁺
- **Ενεργοποιημένος διάυλος (active state)** => μαζική είσοδος Na⁺ + ανάπτυξη δυναμικού ενεργείας
- **Απενεργοποιημένος διάυλος (inactivated state – closed after activation)** => η μεμβράνη είναι αδιαπέραστη για τα Na⁺ (ανερέθιστη περίοδος). Σε ταχύτατα επαναλαμβανόμενο ερέθισμα υψηλής συχνότητας παραμένουν ανενεργοί και το ερέθισμα δεν μεταδίδεται μέσω του άξονα.

Στους επιληπτικούς ασθενείς καθυστερεί η μετάβαση active → inactivated state και ελευθερώνεται περισσότερο γλουταμινικό οξύ.

Επιμήκυνση της ανερέθιστης περιόδου: Τα ΑΕΦ σταθεροποιούν την απενεργοποιημένη διαμόρφωση και καθυστερούν την μετάβαση στην ενεργή διαμόρφωση = σταθεροποίηση δυναμικού μεμβράνης.

Οι αρνητικοί τροποποιητές των διαύλων νατρίου **phenytoin**, **carbamazepine** και **lamotrigine**, αναστέλλουν τη νευρωνική διέγερση υψηλής συχνότητας που λαμβάνει χώρα κατά τη διάδοση των επιληπτικών σπασμών, χωρίς να επηρεάζουν ιδιαίτερα τη φυσιολογική, χαμηλότερης συχνότητας, νευρωνική διέγερση.

Η δέσμευση τους στους ανοικτούς διαύλους των εκπολωμένων νευρώνων είναι αργή και πραγματοποιείται κυρίως κατά τη διάρκεια των κρίσεων. Επάγουν τη μετάβαση των διαύλων στην απενεργοποιημένη διαμόρφωση + καθυστερούν τη μετάβαση στην ενεργό διαμόρφωση. Με αυτό τον τρόπο καθυστερεί η μετάδοση της διέγερσης κατά τη διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης

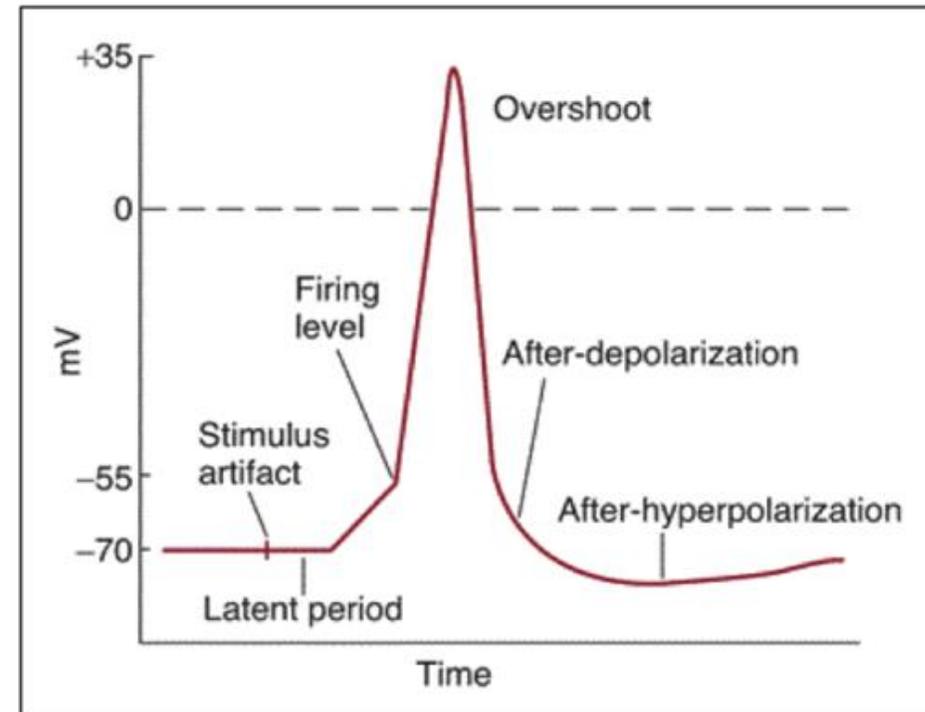
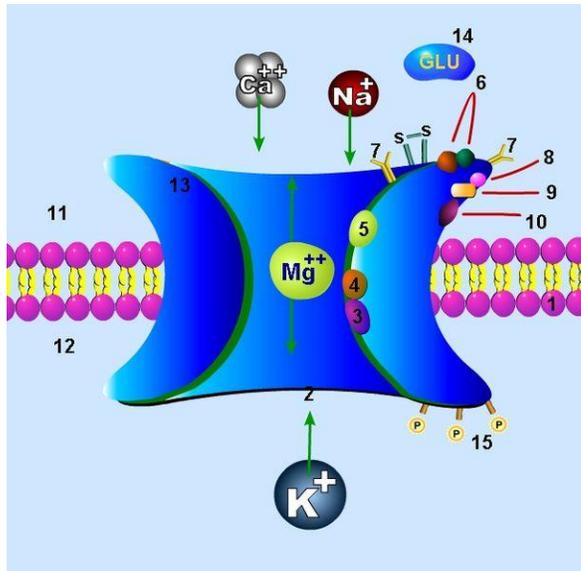
Τα φάρμακα αυτά ασκούν προστατευτική δράση, έναντι της έναρξης των σπασμών.

Το ποσοστό **[κλειστών + απενεργοποιημένων]** διαύλων σχετίζεται με την έναρξη και διατήρηση της απορρύθμισης της εγκεφαλικής λειτουργίας.



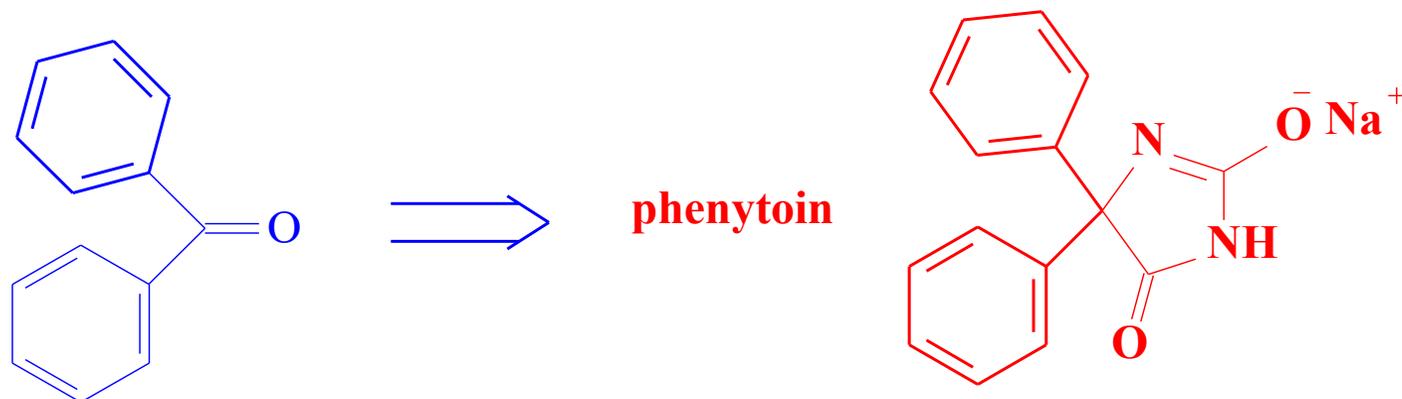
Τα ΑΕΦ που αλληλεπιδρούν με NMDA, AMPA και KAINATE ανταγωνίζονται τη δράση του νευροδιαβιβαστή

Ο NMDAR που είναι διαπερατός από Ca^{2+} παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των σπασμών. Δεν υποτιμάται όμως και ο ρόλος των υπόλοιπων υποδοχέων. Αναστολείς της λειτουργίας του AMPAR μειώνουν σημαντικά την εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων.



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

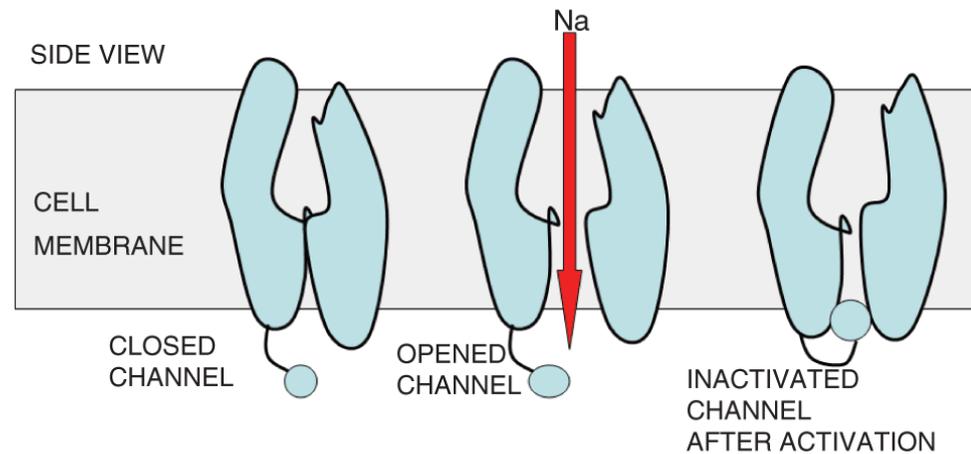
Η ανακάλυψη της Phenytoin υπήρξε σταθμός για τη θεραπεία της επιληψίας. Ως **δευτεροταγές ιμίδιο** παρουσιάζει οξύτητα (**pKa 8.33**), σχηματίζοντας μετά Na άλας, που είναι σχετικά υδατοδιαλυτό, αλλά **ασταθές**: εξουδετερώνεται μερικώς από το CO₂ προς το δυσδιάλυτο στο νερό οξύ.



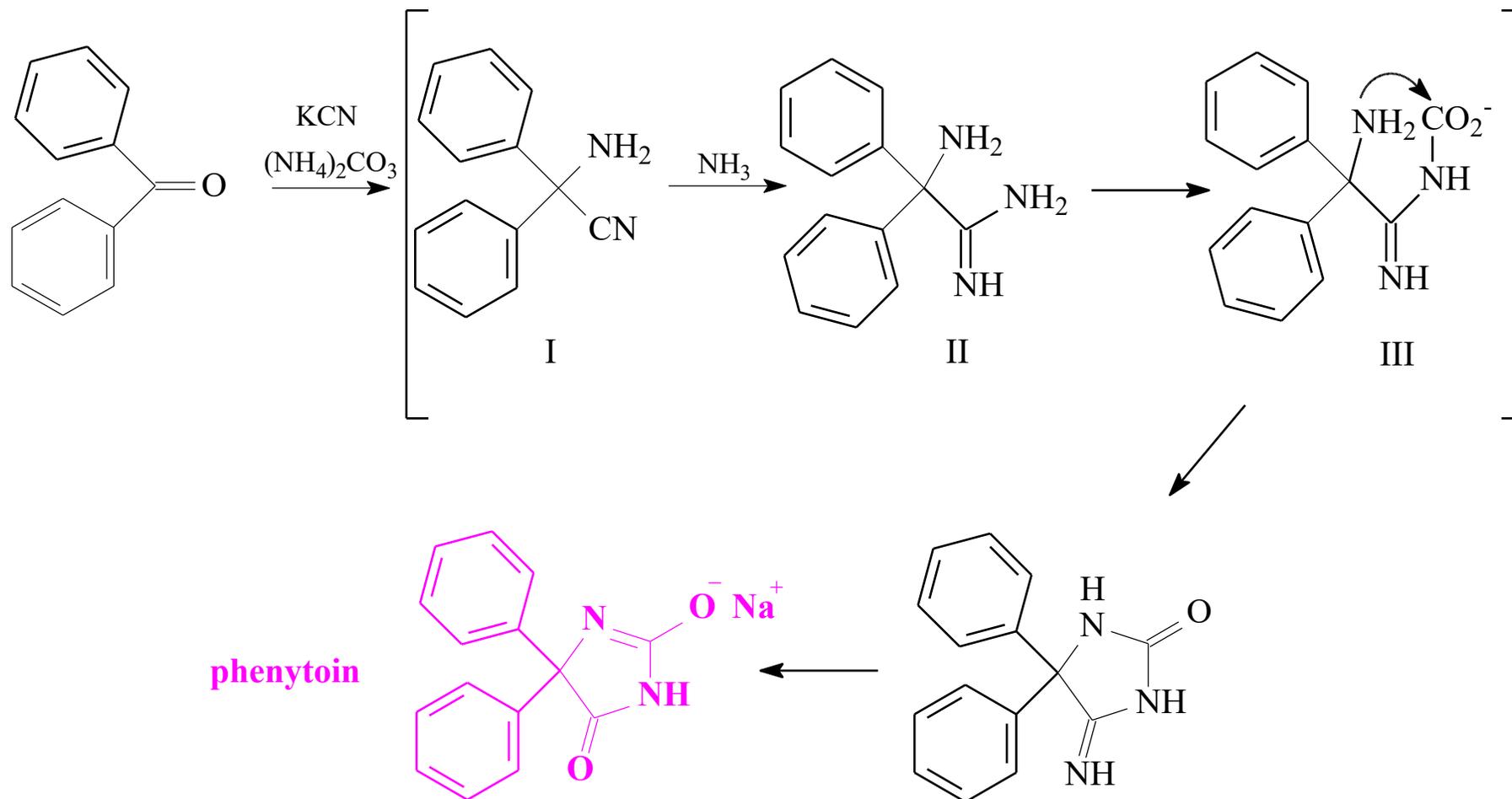
Στις υδαντοΐνες η μέγιστη αποτελεσματικότητα επιτυγχάνεται με 5,5-διφαινυλοϋποκατάσταση (phenytoin).

Υποκατάσταση επί του N-3 με μικρά αλκύλια δεν αναιρεί τη δραστηριότητα, αλλά αυξάνει την πιθανότητα για παρενέργειες (καταστολή, σοβαρό ερύθημα, αιματολογικές).

Αποτελεσματικό και φθινό. Ευρέως χορηγούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο – δεν προκαλεί γενική καταστολή του ΚΝΣ. Αναστέλλει τη διάδοση και ενίσχυση των σπασμών (αναστολή διαύλων νατρίου) και τη συναπτική μετάδοση (διάυλοι ασβεστίου).

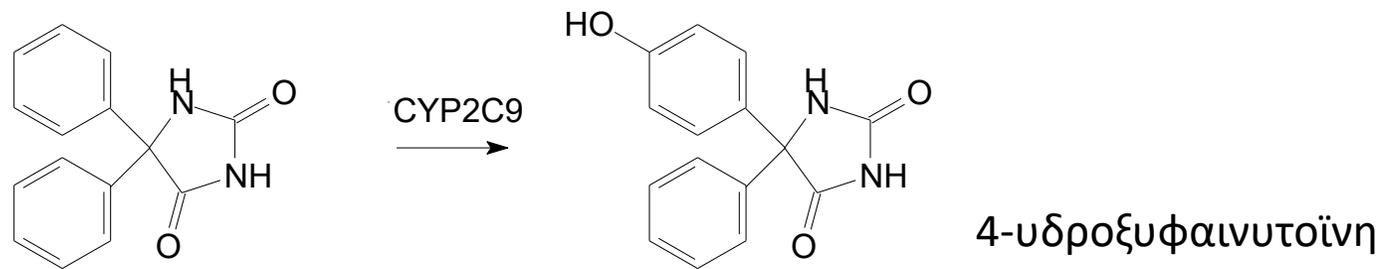


Sodium diphenylhydantoin, Epanutin



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

- **Χορηγείται από το στόμα** με σκευάσματα άμεσης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης. Δεν χορηγείται ως ενέσιμο, επειδή μπορεί να προκαλέσει νέκρωση του ιστού στο σημείο της ένεσης (pH 11).
- **Παρουσιάζει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα**, χωρίς γραμμική φαρμακοκινητική.
- **Η εκτεταμένη πρωτεϊνική σύνδεση** συμβάλλει στη διακύμανση της φ/κ συμπεριφοράς.
- **Έχει αδρανείς μεταβολίτες**. Ο μεταβολισμός παρουσιάζει διακυμάνσεις και σημαντική επιβράδυνση με την πάροδο της ηλικίας. Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου κυρίως αν αλλάξει η φαρμακοτεχνική μορφή.
- **Είναι ισχυρός ενζυμικός επαγωγέας**: φαρμακευτικές ασυμβασίες



Κύριος μεταβολίτης είναι η 4-υδροξυφαινυτοΐνη, που λαμβάνεται με αρωματική υδροξυλίωση και αποβάλεται ως γλυκουρονίδιο ή ως θειικό άλας στα ούρα.

Παρενέργειες:

- χαρακτηριστικό εξάνθημα
- υπερτροφία ούλων
- αρρυθμίες (καρδιοτοξικότητα)
- ναυτία
- αταξία
- ζάλη
- ενδοκρινείς ανωμαλίες + οστεοπόρωση σε παρατεταμένη χορήγηση.

ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ (εμβρυοτοξικότητα)

Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ισοσκελίζει την πιθανότητα παρενεργειών.



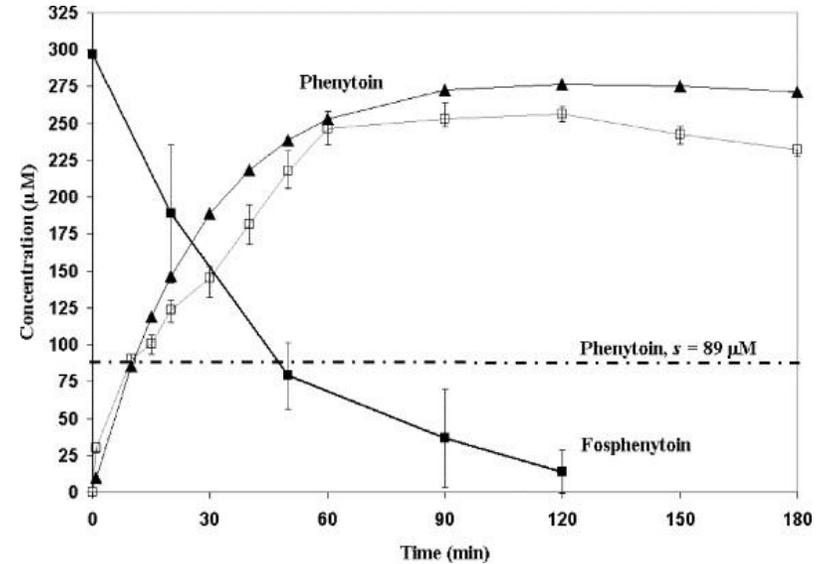
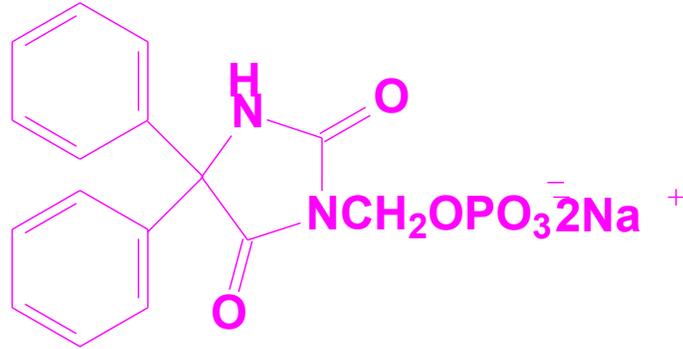
Fig 17.1: Gingival hyperplasia—phenytoin



Fig 17.2: Purple glove syndrome—phenytoin

ΥΔΑΤΟΔΙΑΛΥΤΟ ΠΡΟΦΑΡΜΑΚΟ: Fosphenytoin, Cerebyx

Δινάτριο άλας του 2,5-Διοξο-4,4-διφαινυλοϊμιδαζολιδιν-1-υλο)μεθοξυφωσφονικού οξέος



Προφάρμακο της ασταθούς νατριούχου φαινυτοΐνης, κατάλληλο για παρεντερική χορήγηση (IM) – κυρίως εντός νοσοκομείου. Απορροφάται εύκολα και μεταβολίζεται γρήγορα σε φαινυτοΐνη ($t_{1/2}=15\text{min}$) με τη δράση εστερασών.

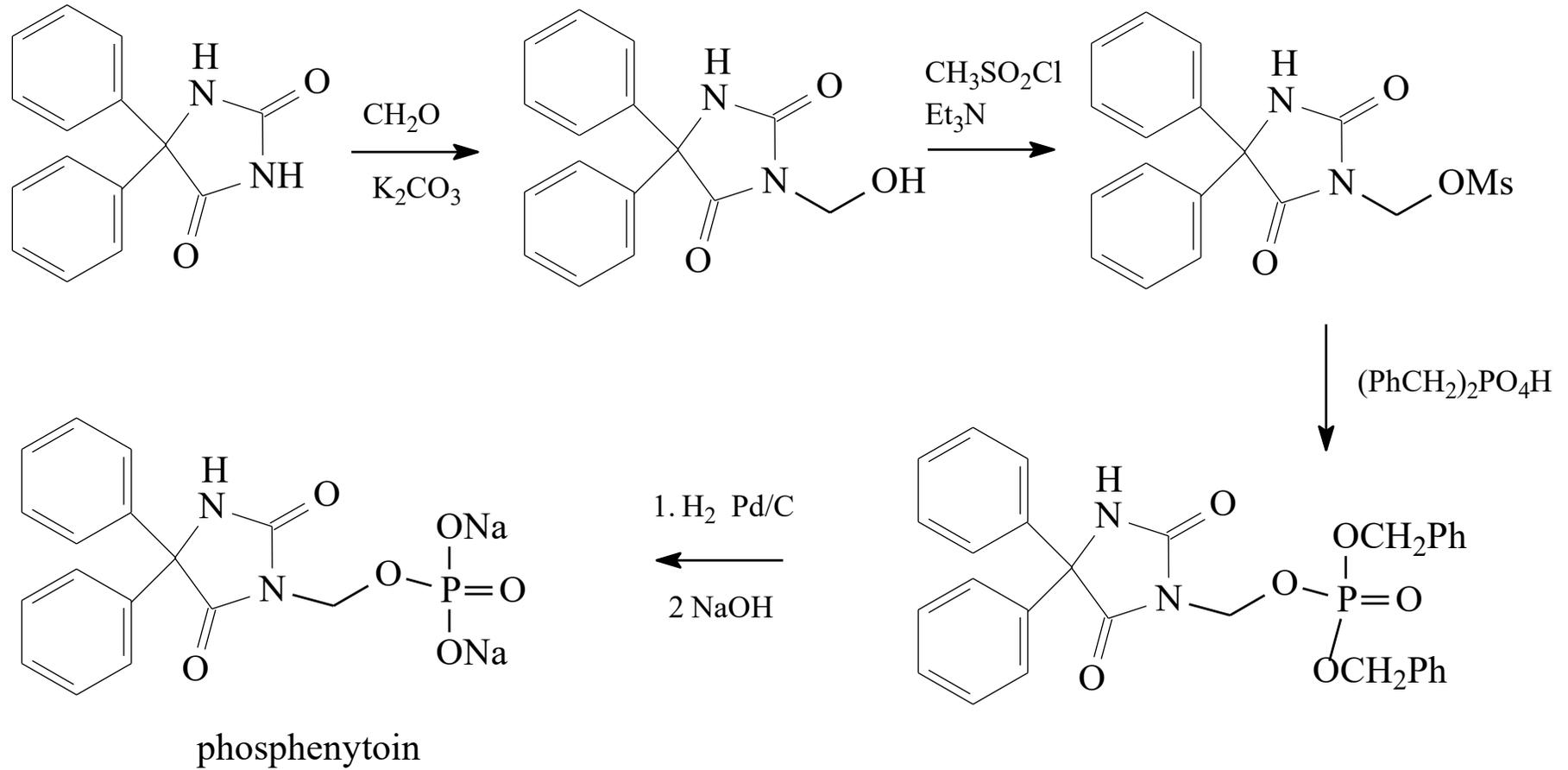
Μπορεί να αντικαταστήσει τη φαινυτοΐνη σε κάθε χορήγηση.

Καλύτερα ανεκτή μορφή αν και ακριβότερη.

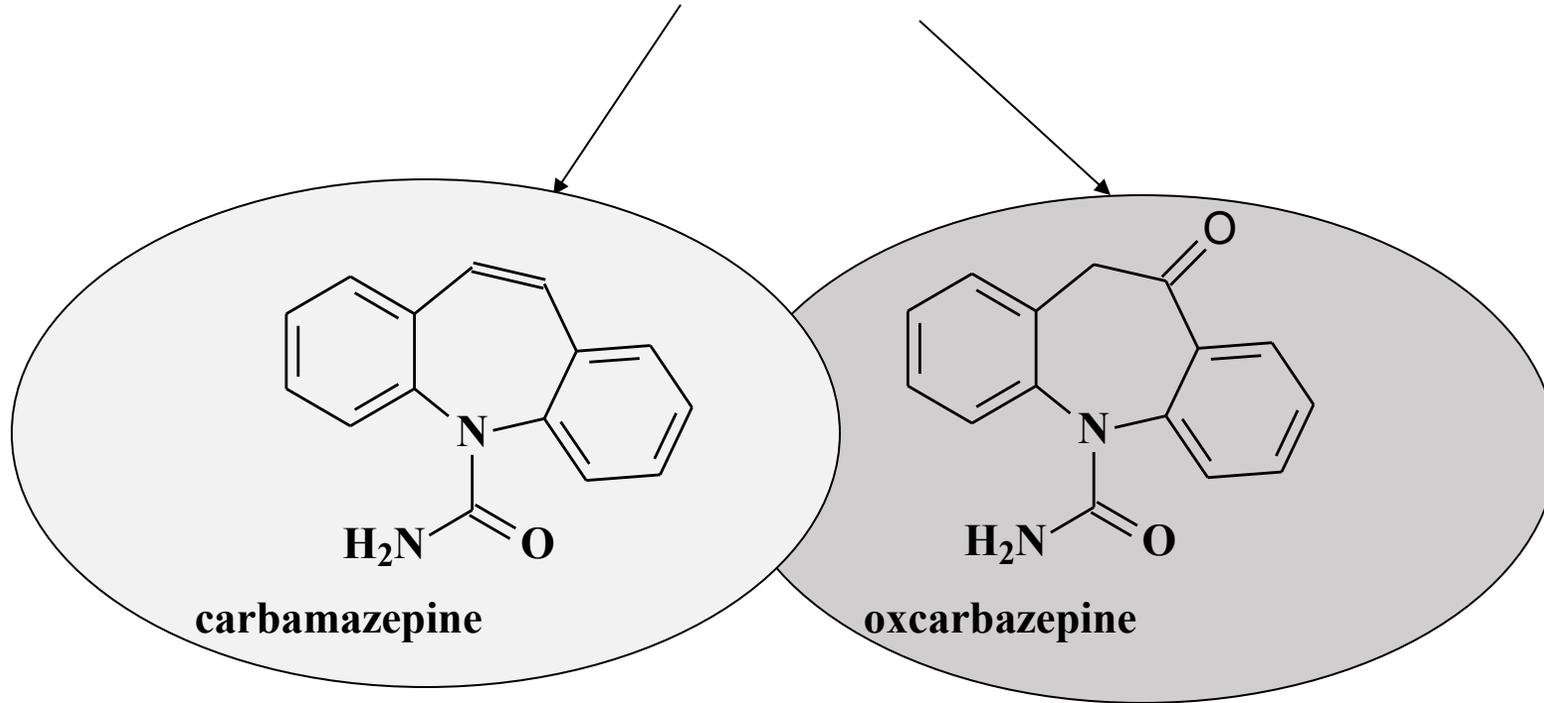
Πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής βραδυκαρδίας: αναγκαία μείωση της δοσολογίας (κυρίως σε ηλικιωμένους)

Αυξάνει τη πιθανότητα ανάπτυξης λοιμώξεων (άγνωστος μηχανισμός).





ΙΜΙΝΟΣΤΙΑΒΕΝΙΑ: Tegretol, Trileptal



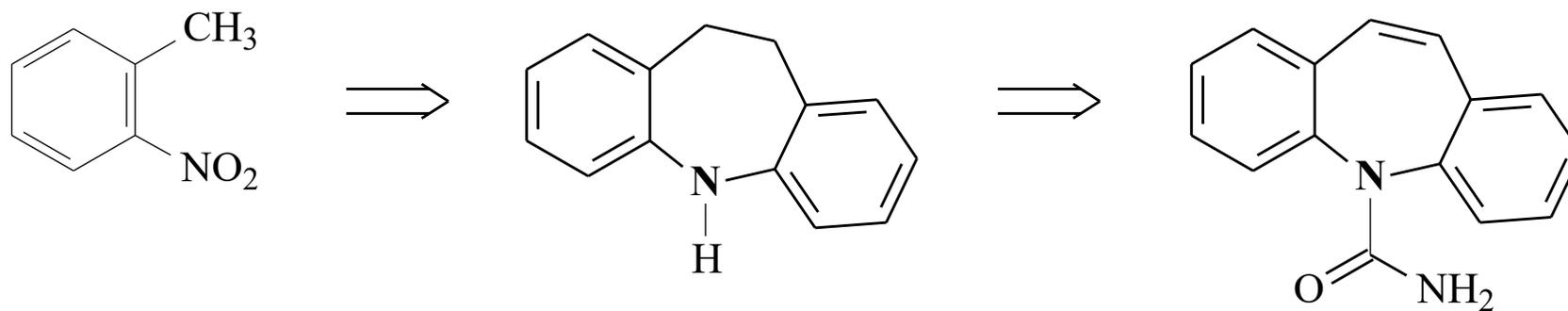
carbamazepine

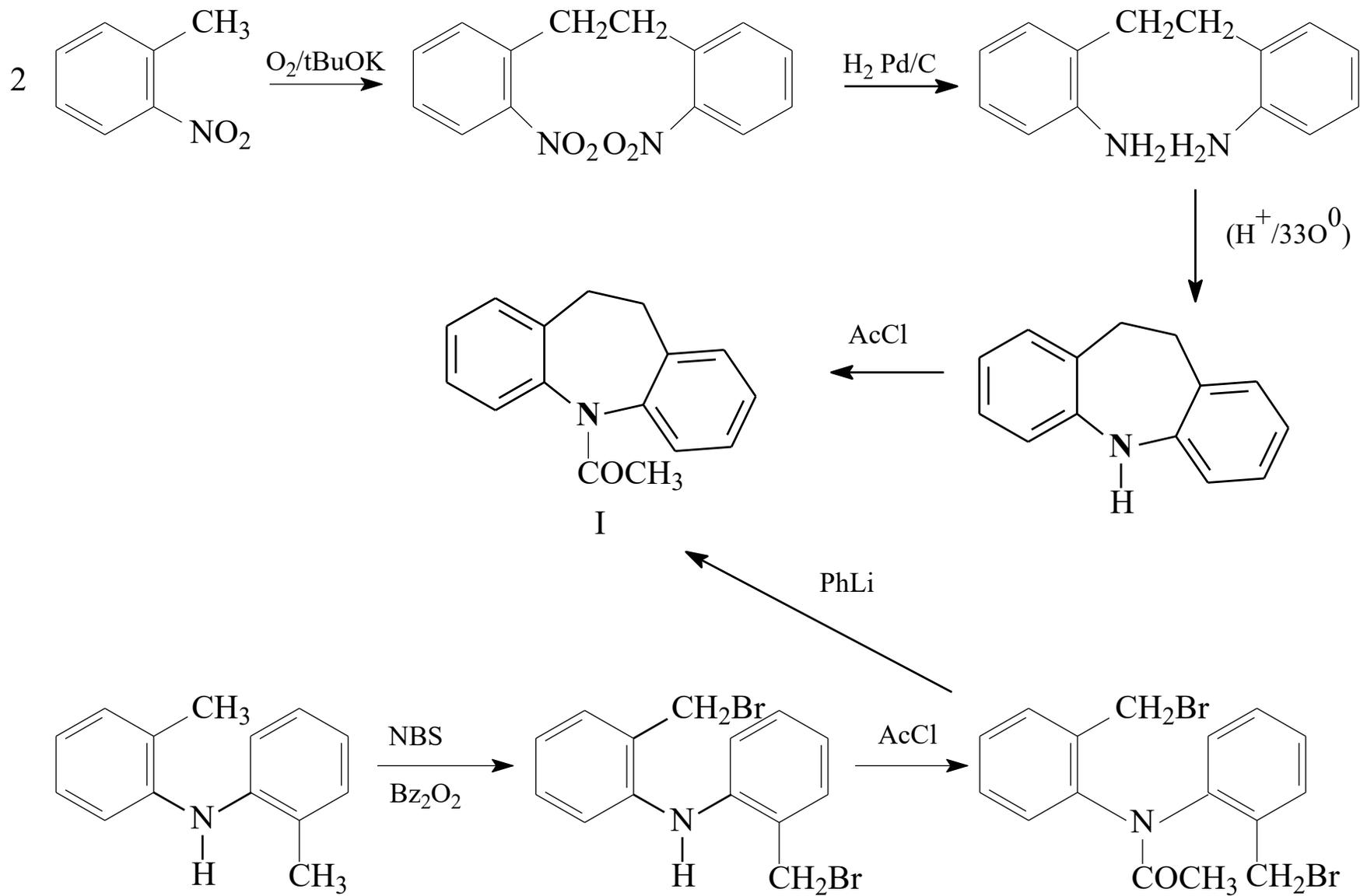
oxcarbazepine

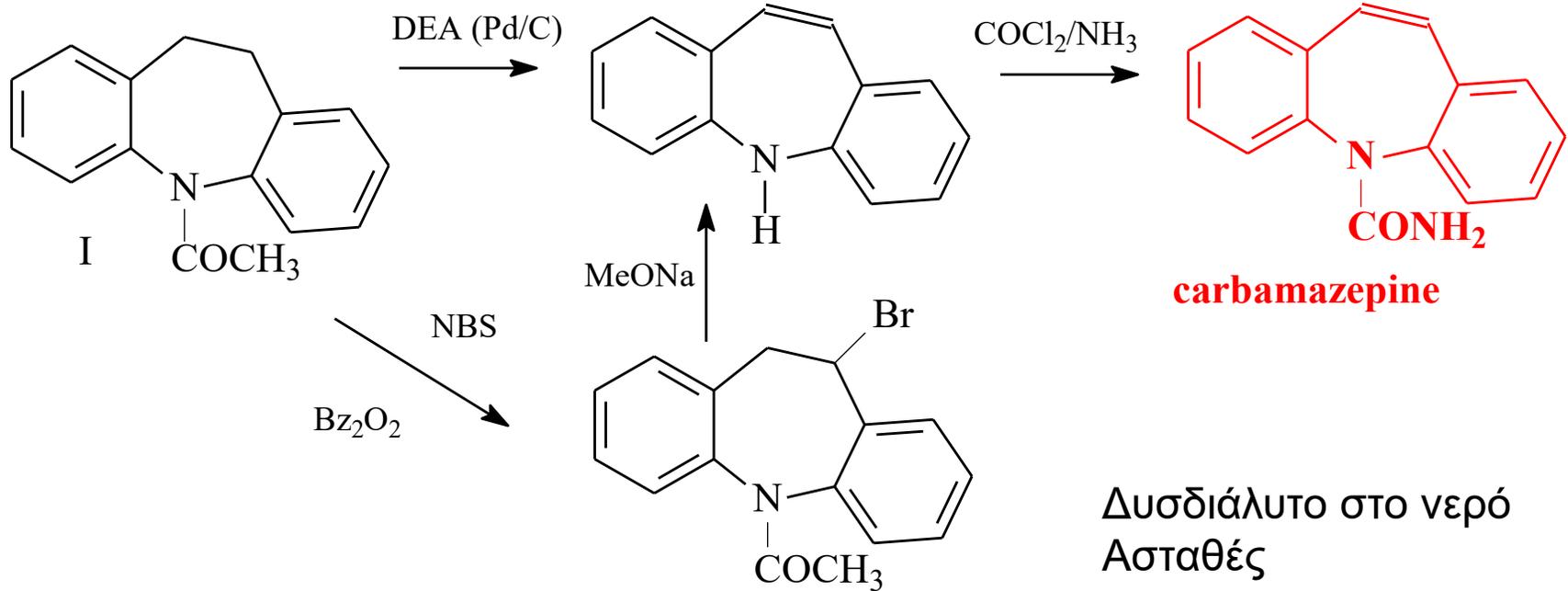
5H-διβενζ[*b,f*]αζεπino-5-καρβοξαμίδιο

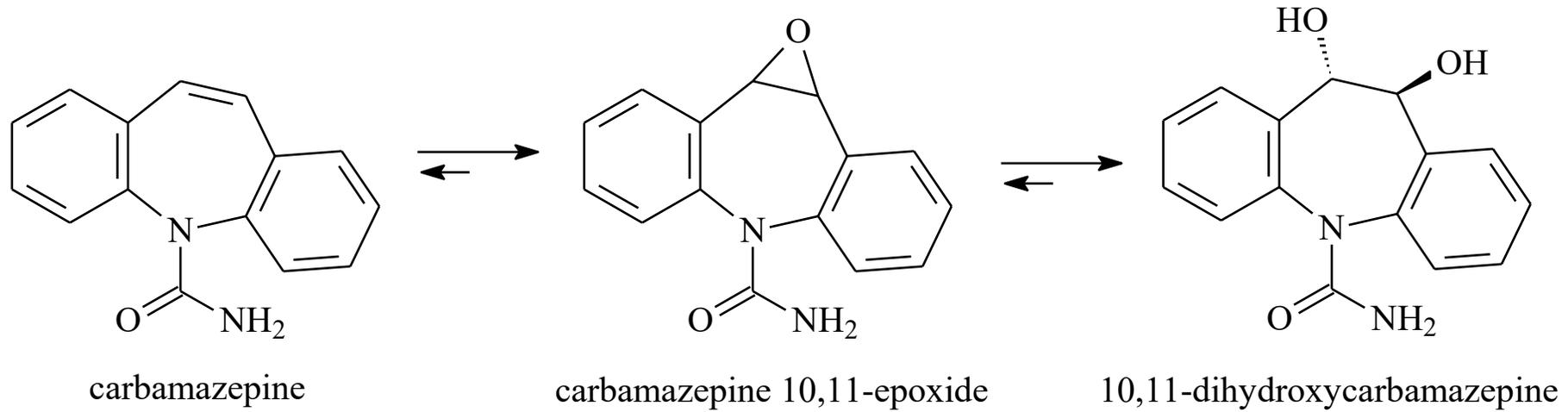
10,11-διϋδρο-10-οξo-5H-διβενζ[*b,f*]αζεπino-5-καρβοξαμίδιο

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







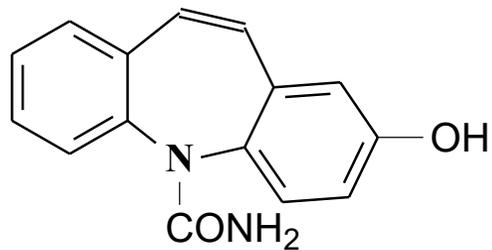


Μεταβολίζεται μερικώς προς το τοξικό αλλά ασταθές 10,11-εποξείδιο και την αδρανή 10,11-*trans*-διόλη

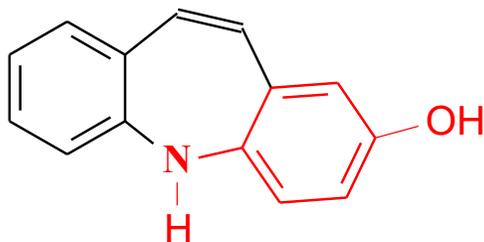
➔ Αυτοεπαγωγέας (*autoinducer*):
υποδιπλασιασμός του $t_{1/2}$ μετά τις πρώτες
εβδομάδες θεραπείας



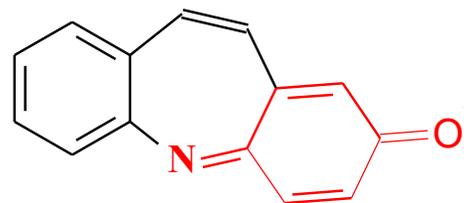
carbamazepine



2-hydroxycarbamazepine



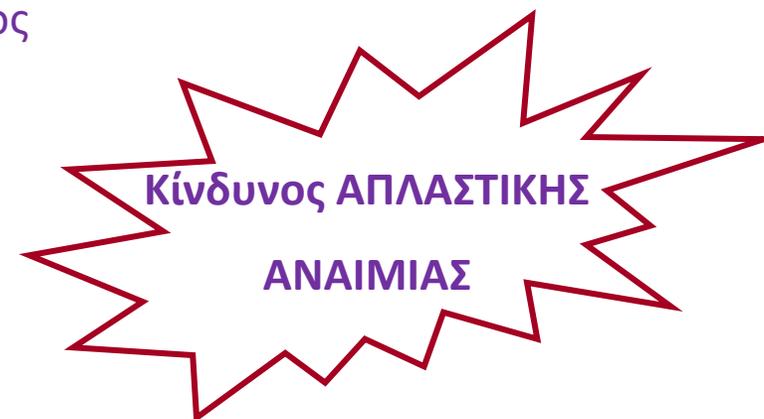
2-hydroxyiminostilbene



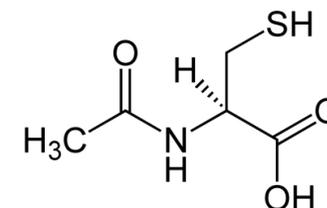
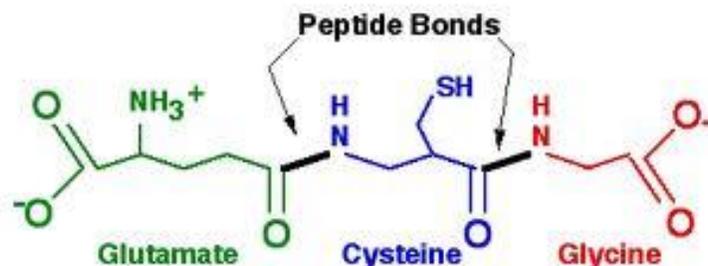
carbamazepine iminoquinone

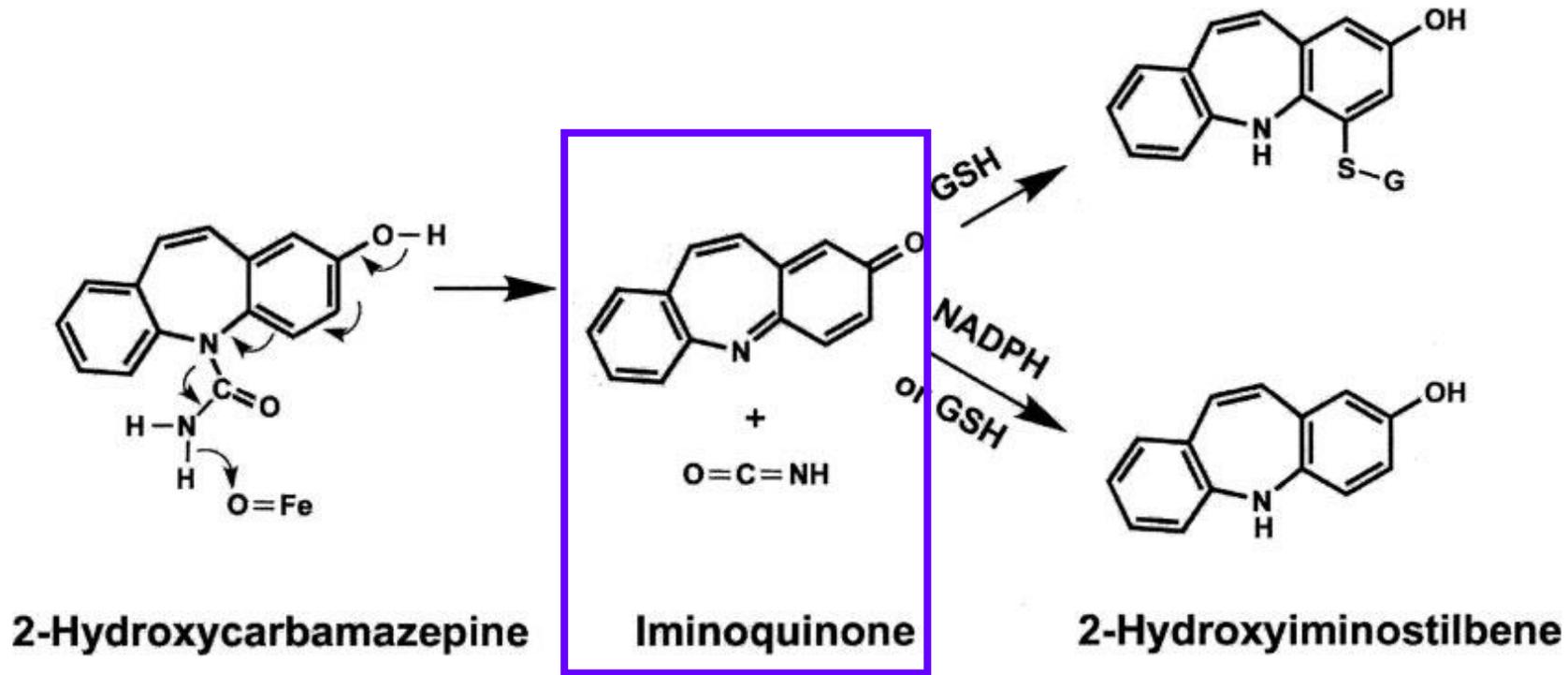
Carbamazepine και phenytoin θεωρούνται από τα ασφαλέστερα αντιεπιληπτικά φάρμακα για το grand mal και τη θεραπεία μερικών ή μικτών σπασμών.

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



Η υδροξυλίωση του αρωματικού συστήματος οδηγεί σε τοξικούς μεταβολίτες: η ηπατοτοξική ιμινοκινόνη αντιδρά με θειόλες (N-ακετυλοκυστεΐνη, γλουταθειόνη, πρωτεΐνες). Σχηματισμός προϊόντων που σχετίζονται με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

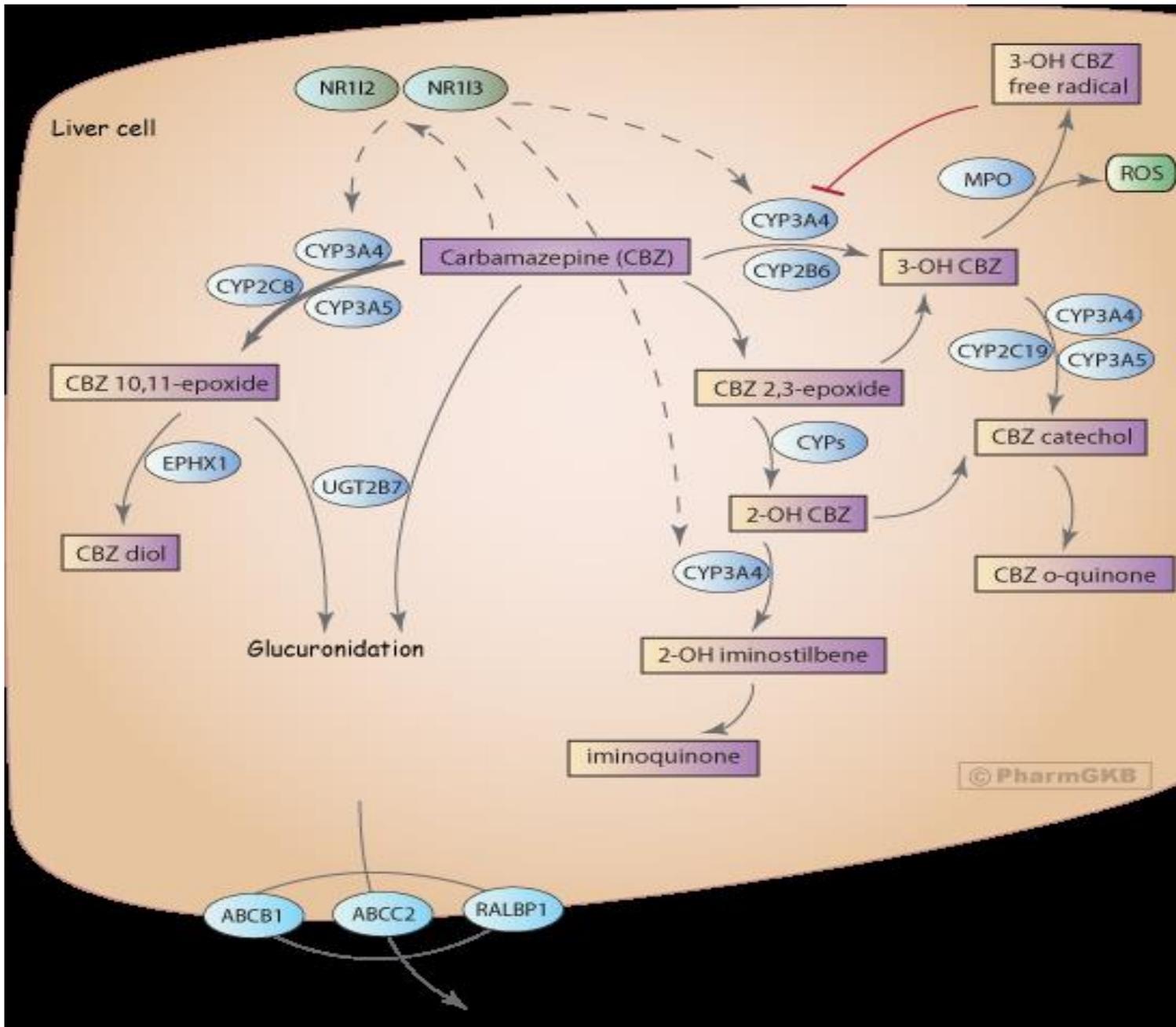




Στους ασθενείς εντοπίζονται αντισώματα.

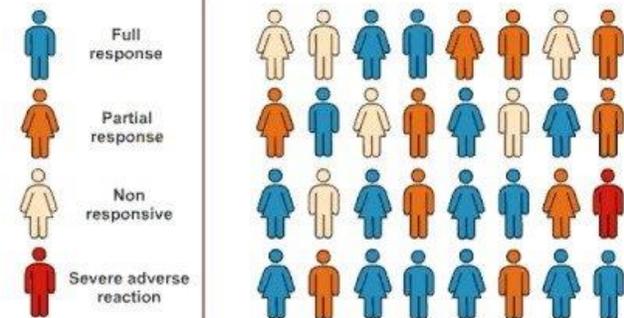
Αν και οι μηχανισμοί ιδιοσυγκρασίας δεν έχουν αποσαφηνισθεί, γνωρίζουμε ότι οφείλονται στον σχηματισμό τοξικών μεταβολιτών, που αντιδρούν με πρωτεΐνες. Συχνά **αναστέλλονται μη αντιστρεπτά μεταβολικά ένζυμα** λόγω σχηματισμού ομοιοπολικών προϊόντων προσθήκης.

Συμπληρώματα βιταμίνης D χορηγούνται για την επαναφορά στο φυσιολογικό των επιπέδων της 25-hydroxyvitamin D (calciferol) που μπορεί να μειωθούν από τη λήψη carbamazepine.

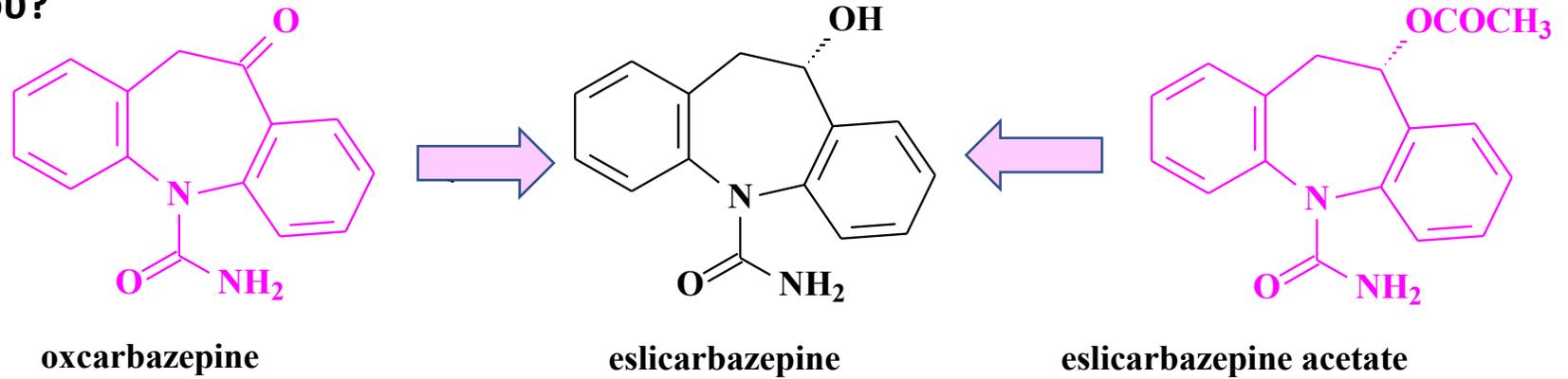


Το 30% των ασθενών θα αναπτύξει φαρμακευτική αντοχή (διασταυρούμενη πιθανώς με άλλα ΑΕΦ)

Η φαρμακογενετική ανάλυση είναι χρήσιμη

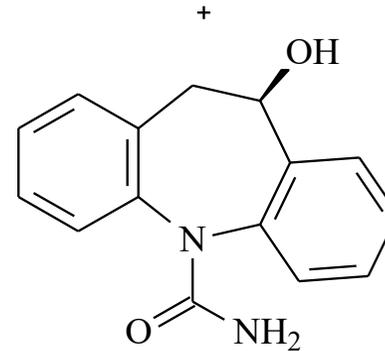


Είναι εφικτή η βελτίωση του φαρμάκου?



Η μόνη ανεκτή υποκατάσταση γίνεται στη θέση -10.

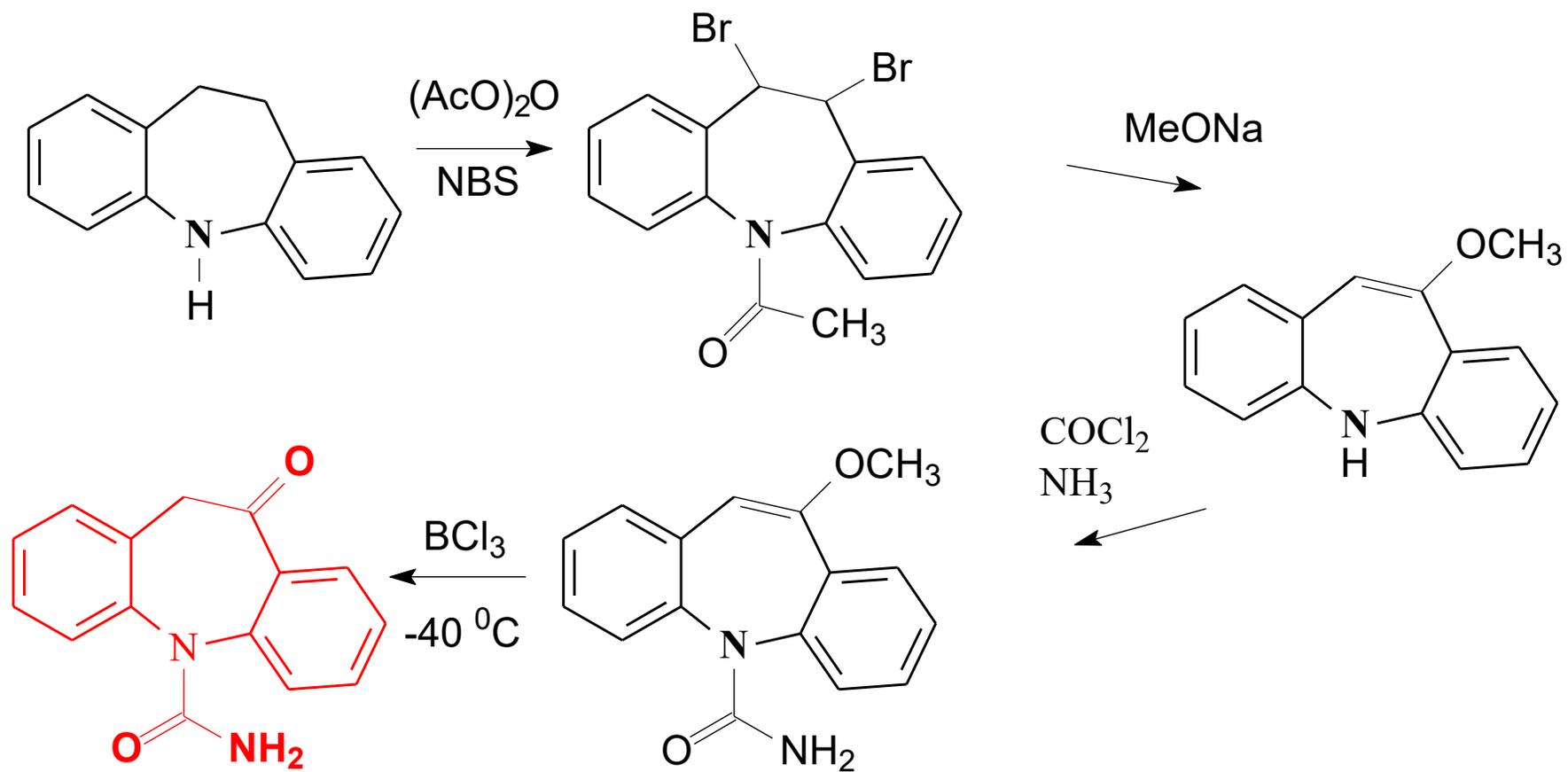
Το oxcarbazepine είναι λιγότερο δραστικό από το carbamazepine και οφείλει τη δράση του στο προϊόν αναγωγής licarbazepine. Ο οξικός εστέρας του (S)-10-hydroxycarbamazepine κυκλοφορεί ως eslicarbazepine: τα oxcarbazepine και eslicarbazepine acetate λειτουργούν ως προφάρμακα του (S)-10-hydroxycarbamazepine.



Δεν είναι ενζυμικοί επαγωγείς. Μεταβολίζονται αργά προς την αδρανή 10,11-*trans*-διόλη, χωρίς ενδιάμεσο σχηματισμό εποξειδίου, ή υδροξυλίωση του αρωματικού συστήματος:

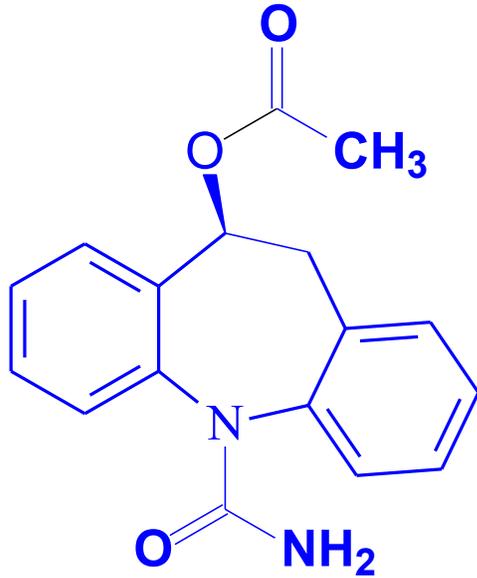
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΕ ΠΟΛΛΕΣ ΧΩΡΕΣ. Περιορίζονται όμως στη θεραπεία μερικών σπασμών.

Προκαλούν ήπια υπονατριαιμία.



Oxcarbazepine

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

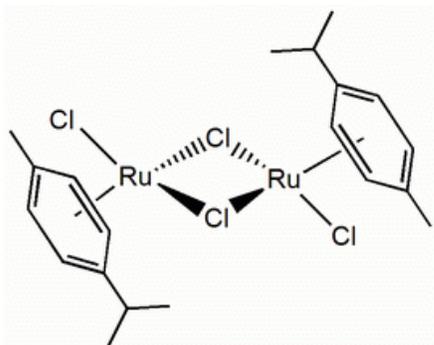
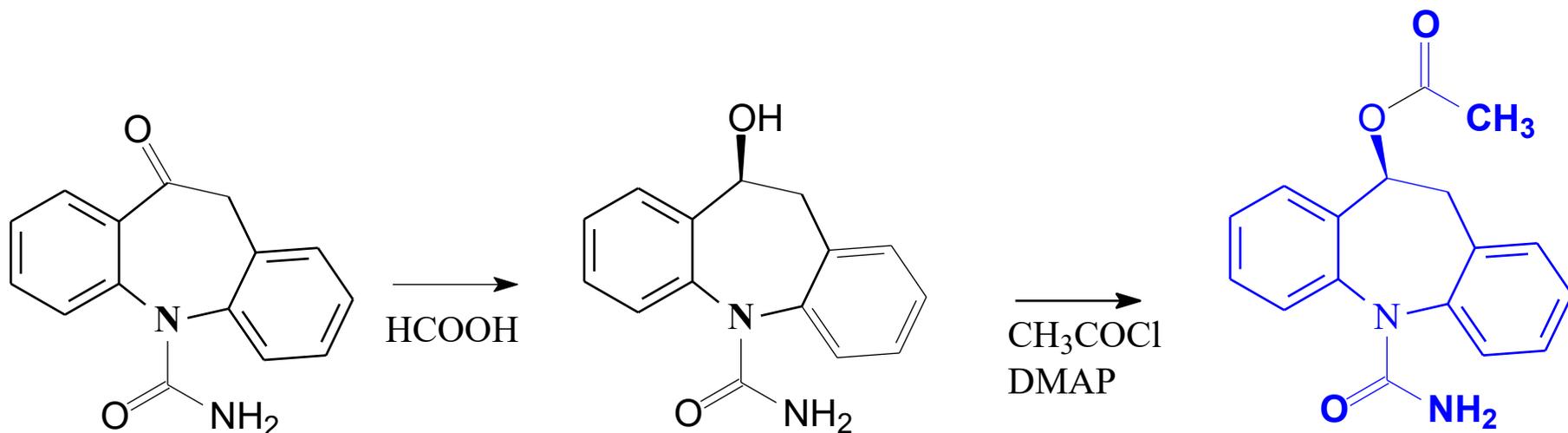


Σημαντικό φαινόμενο 1ης διόδου - υδρόλυση του οξικού εστέρα

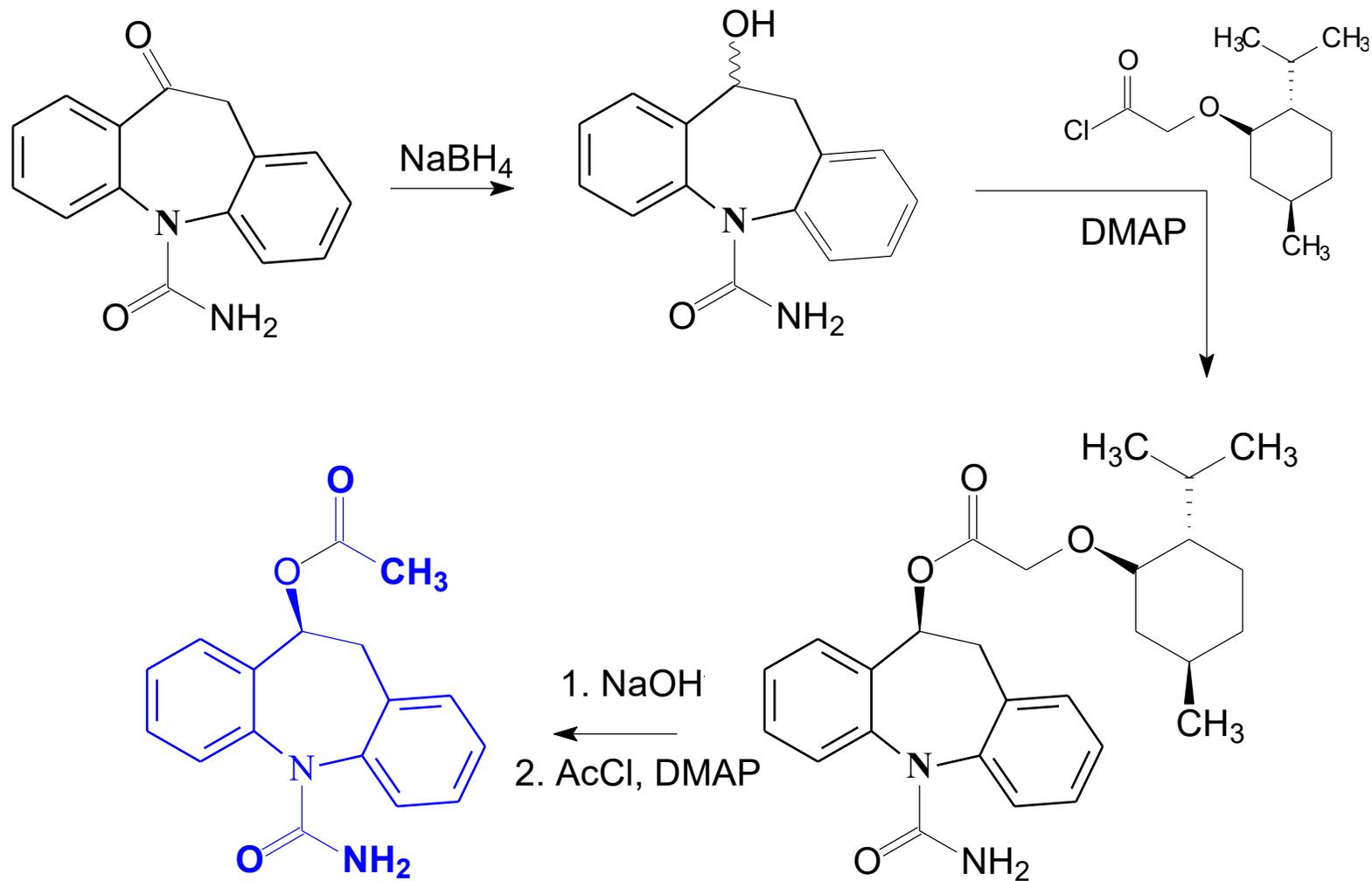
Σε μικρό ποσοστό (<20%) οξειδώνεται προς **oxcarbazepine** (μπορεί να αλλάξει η στεreoχημεία)

Eslicarbazepine acetate

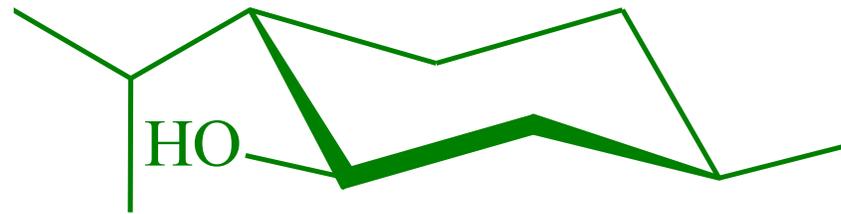
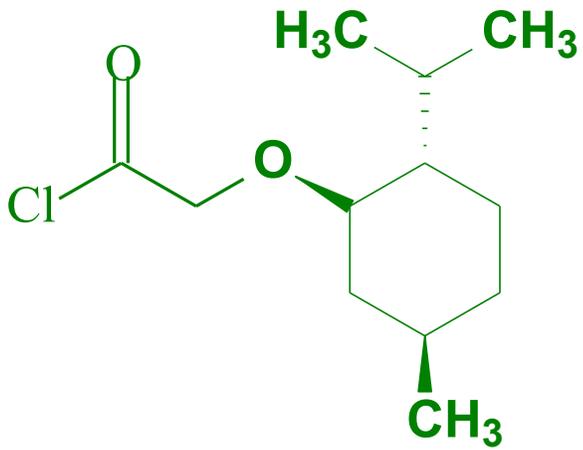
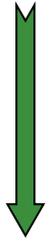
(S)-10-ακετοξυ-10,11-διϋδρο-5H-διβενζ[*b,f*]αζεπino-5-καρβοξαμίδιο



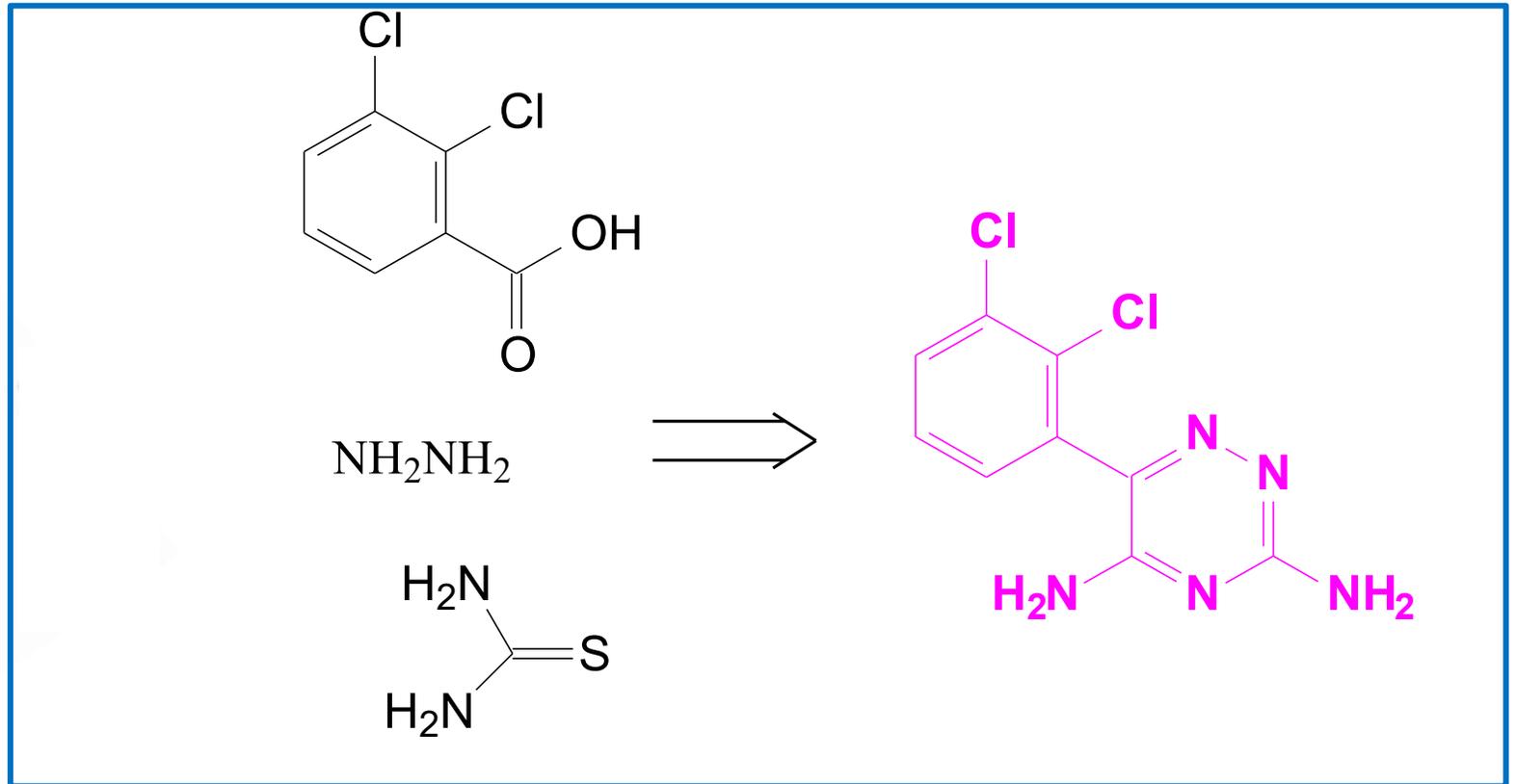
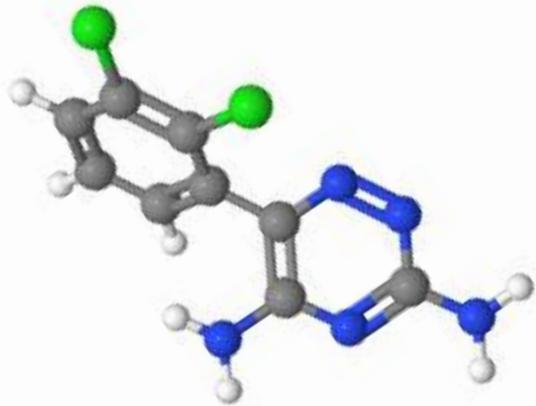
Eslicarbazepine acetate: στερεοεκλεκτική αναγωγή oxcarbazepine με ιοντική υδρογόνωση παρουσία ογκώδους καταλύτη
 $(\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})_2\text{-Niyori catalyst})$



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

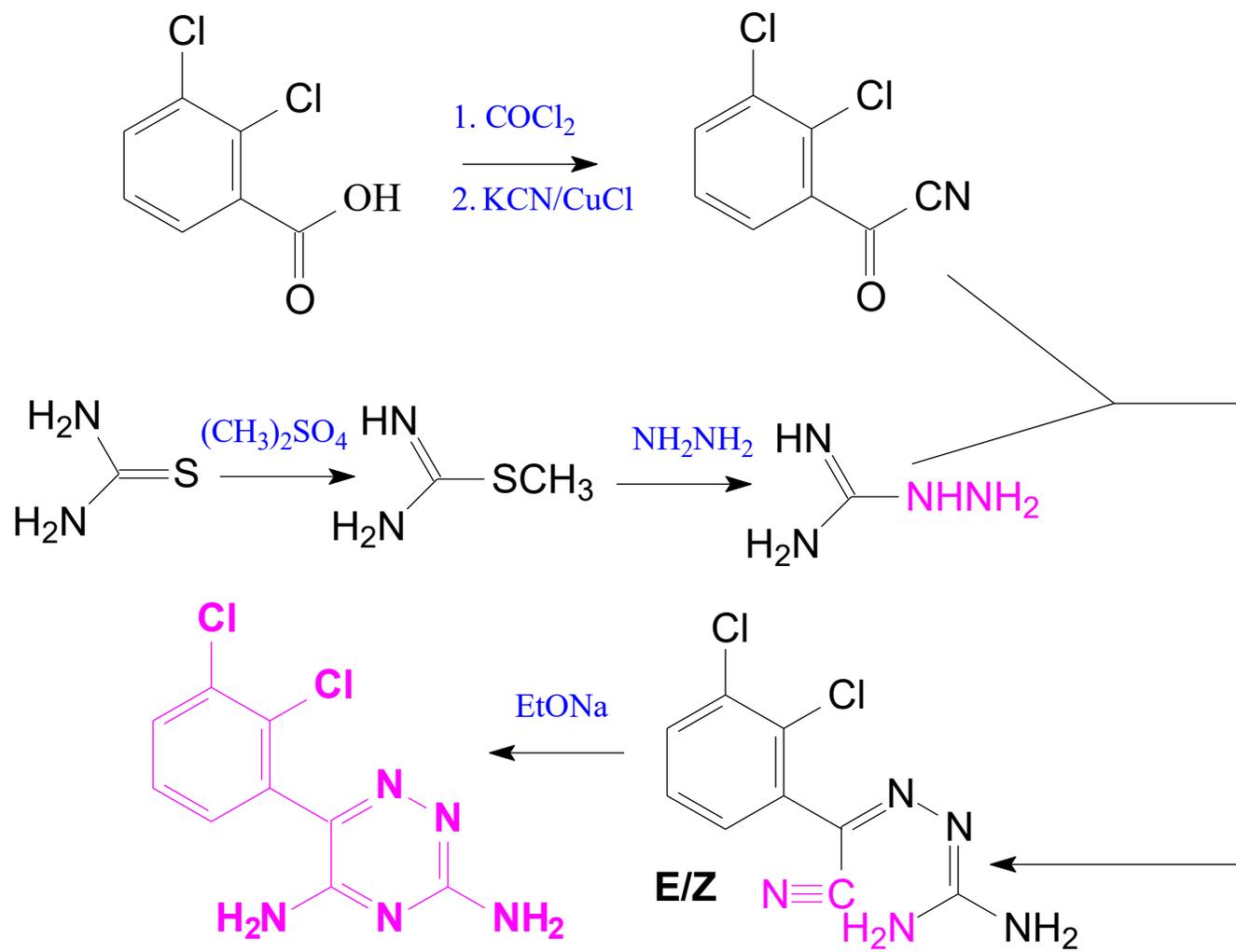


(2S,5R)-5-Μεθυλο-2-(1-μεθυλοαιθυλο)κυκλοεξανόλη

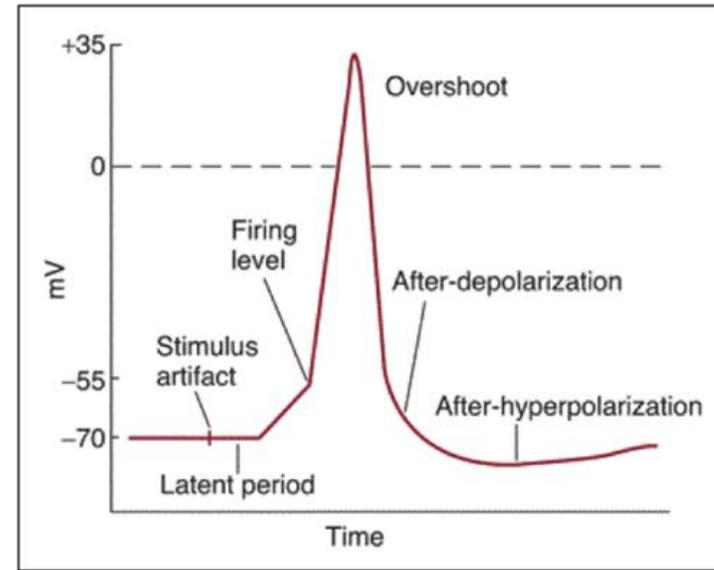
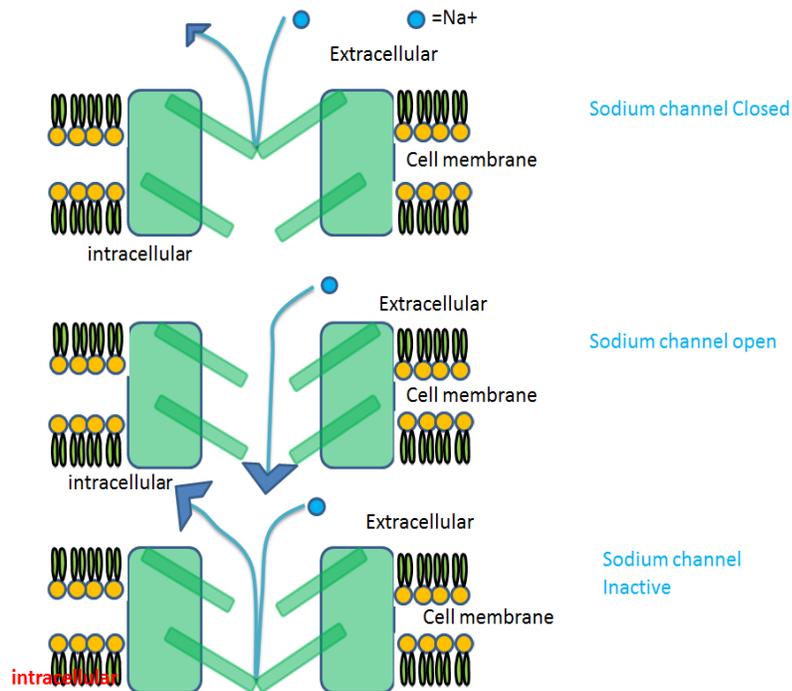


Lamotrigine (Lamictal)
6-(2,3-διχλωροφαινυλο)-1,2,4-τριαζινο-3,5-διαμίνη

Ασθενής ανταγωνιστής του φολικού οξέος – σημαντικό αντιεπιληπτικό φάρμακο



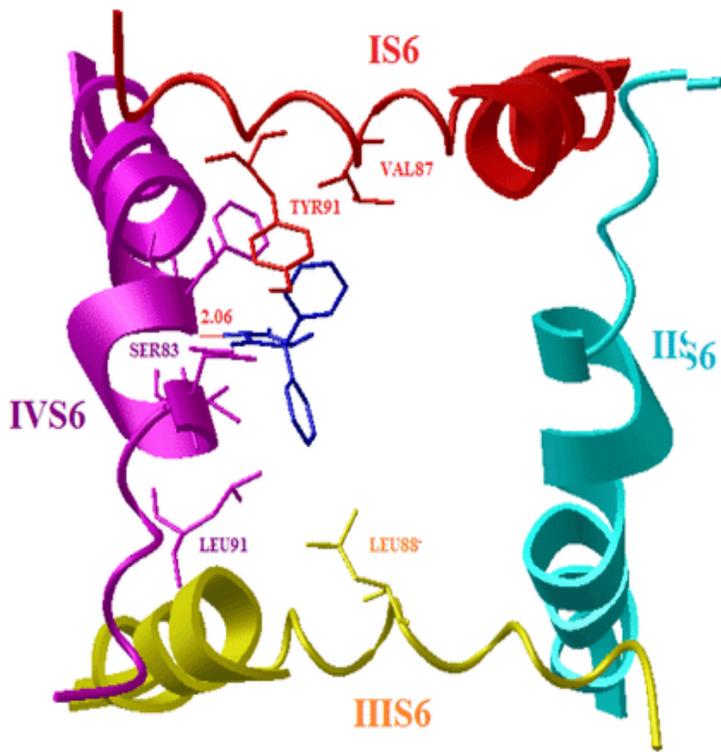
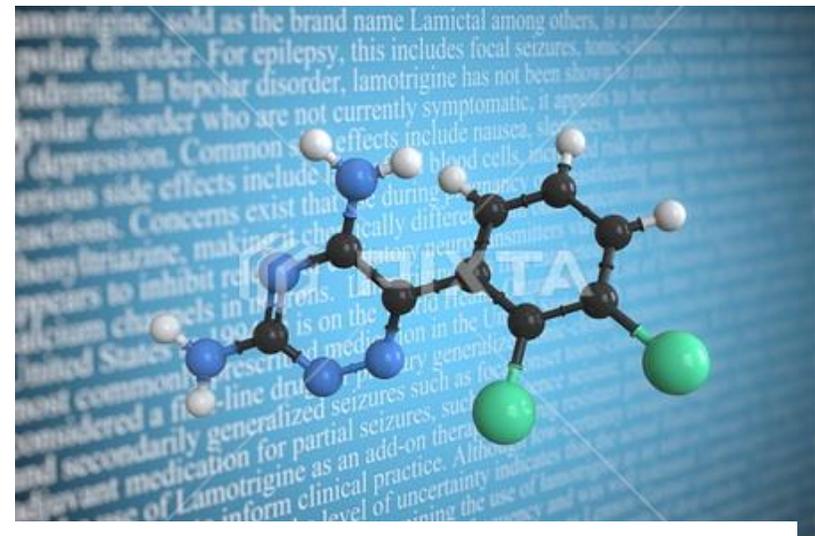
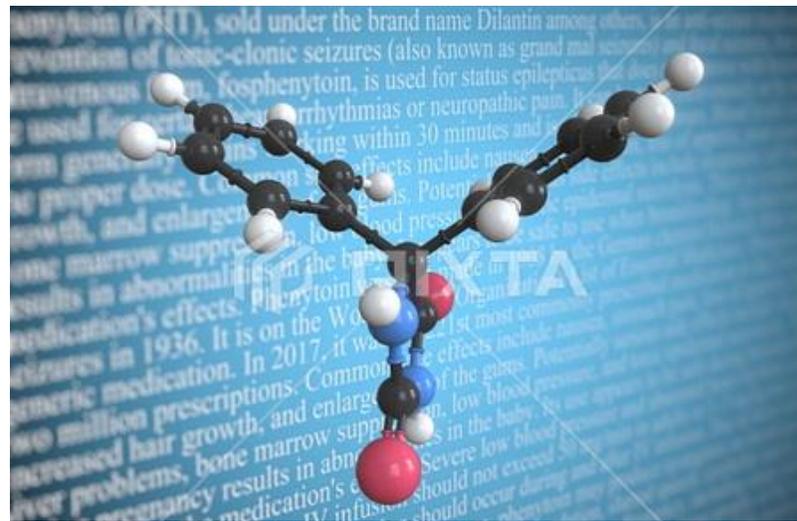
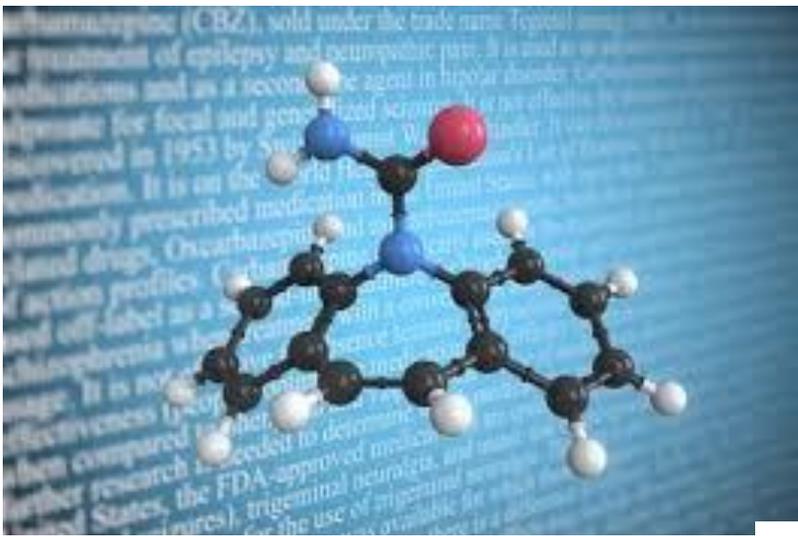
Υπερισχύει ο σχηματισμός του Z-ισομερούς



ΔΙΠΛΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

- **αλλοστερικός τροποποιητής προσυναπτικών ΗVA διαύλων ασβεστίου** = μείωση απελευθέρωσης Glu
- **αρνητικός τροποποιητής των διαύλων νατρίου**, καθυστερεί τη μετάβαση ανενεργή → κλειστή διαμόρφωση, με επιμήκυνση της ανερέθιστης περιόδου. **ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ του ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΤΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ => ΑΥΞΗΣΗ ΟΥΔΟΥ επιβράδυνση διέγερσης, δυσκολία εκπόλωσης, αναχαίτιση των εγκεφαλικών «αρρυθμιών»**

Οι υγιείς νευρώνες δεν επηρεάζονται



Η δέσμευση των φαρμάκων στον διάυλο νατρίου είναι πιθανό να σχετίζεται με τη δυνατότητα διεύθεσης των δύο αρωματικών δακτυλίων των φαρμάκων (phenytoin, carbamazepine και lamotrigine) σε διαφορετικό επίπεδο.

Το Lamotrigine είναι 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 (βαλπροϊκό οξύ)





Start Low, go sLow with Lamotrigine!!!

...όμως παρουσιάζει και μειονεκτήματα:

- *Μεγάλος και κυμαινόμενος χρόνος ημιζωής (14-60h)*
- *Πιθανές αντιδράσεις υπερευαισθησίας*

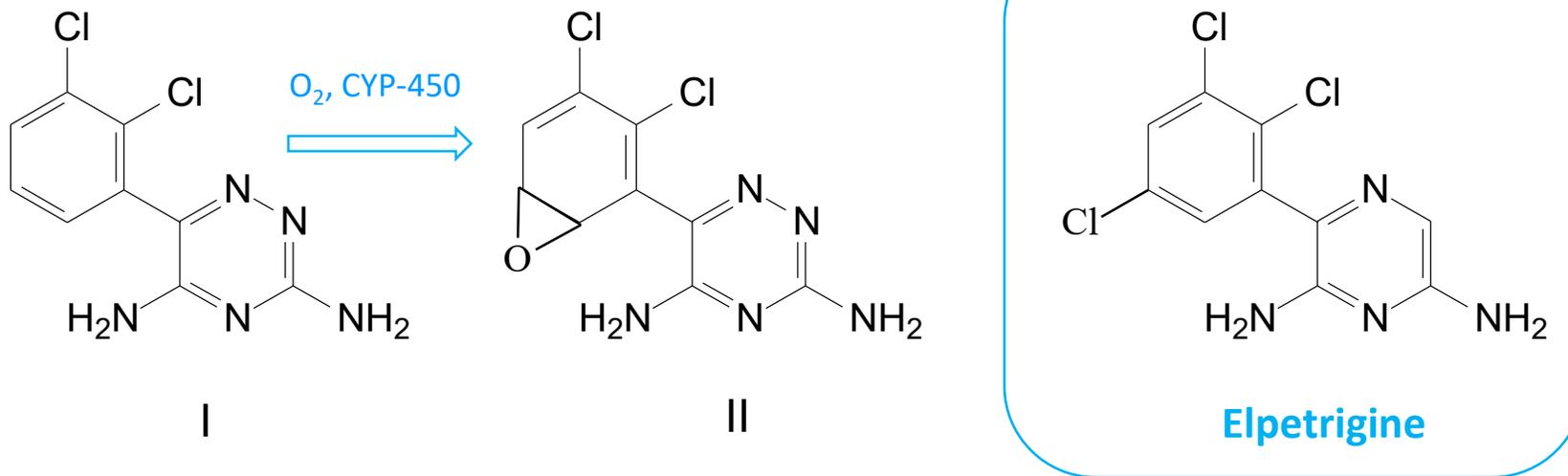
Κίνδυνος εμφάνισης σοβαρού, πιθανόν απειλητικού για την ζωή εξανθήματος (σύνδρομο **Steven-Johnson's**), κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βαλπροϊκό νάτριο.



Ιδιαίτερο δοσολογικό σχήμα: η δόση πρέπει να αυξηθεί σταδιακά και να διακοπεί άμεσα αν εμφανισθεί ερύθημα

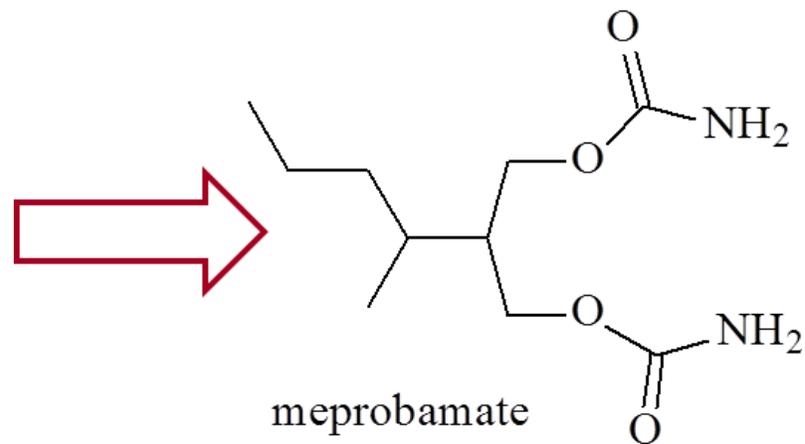


Η μελέτη του μεταβολισμού του Lamotrigine επέτρεψε τον σχεδιασμό του βελτιωμένου παραγώγου Elpetrigine που μελετήθηκε σε κλινικές δοκιμές, χωρίς να πάρει έγκριση.

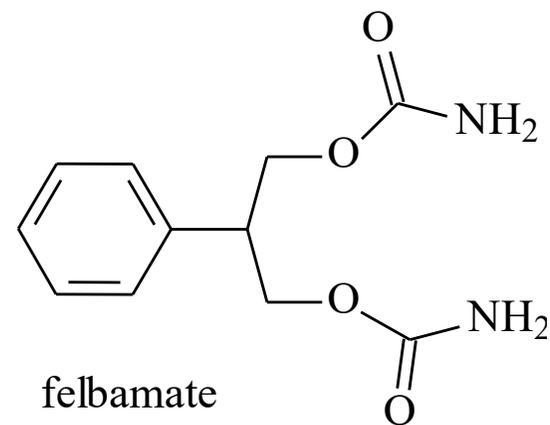


Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο **Lamotrigine (I)** σχετίζονται με τη παρουσία τοξικού μεταβολίτη: το αρενοξείδιο (II) μπορεί να δράσει ως αντιγόνο.

Το **Elpetrigine** δεν μεταβολίζεται προς αρενοξείδιο ή άλλο τοξικό παράγωγο.



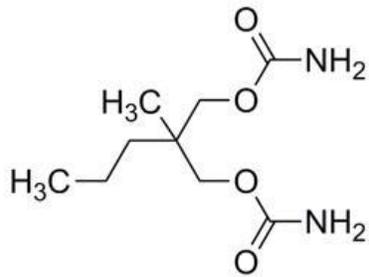
Απλό ηρεμιστικό - αντισπασμωδικό
Ευρύτατα συνταγογραφούμενο φάρμακο παλαιότερα



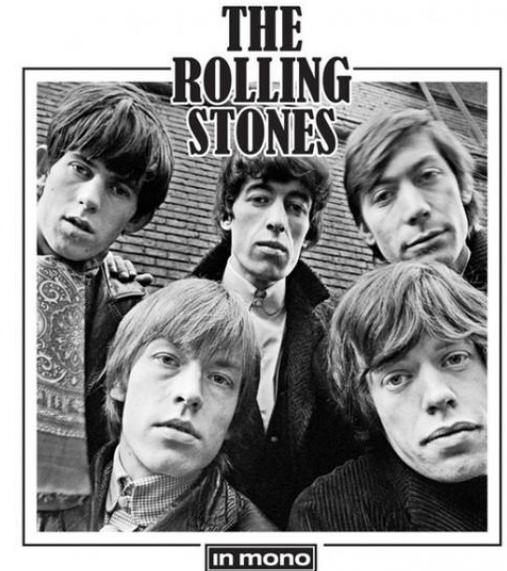
ΔΙΚΑΡΒΑΜΙΔΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ: Felbamate
Δικαρβαμιδικός εστέρας της 2-φαινυλο-1,3-προπανοδιόλης

*Kids are different today, I hear every mother say
Mother needs something today, to calm her down
and though she's not really ill, there's a little yellow pill
She goes running for the shelter, of a **mother's little helper**
and it helps her on her way, gets her through her busy day.*

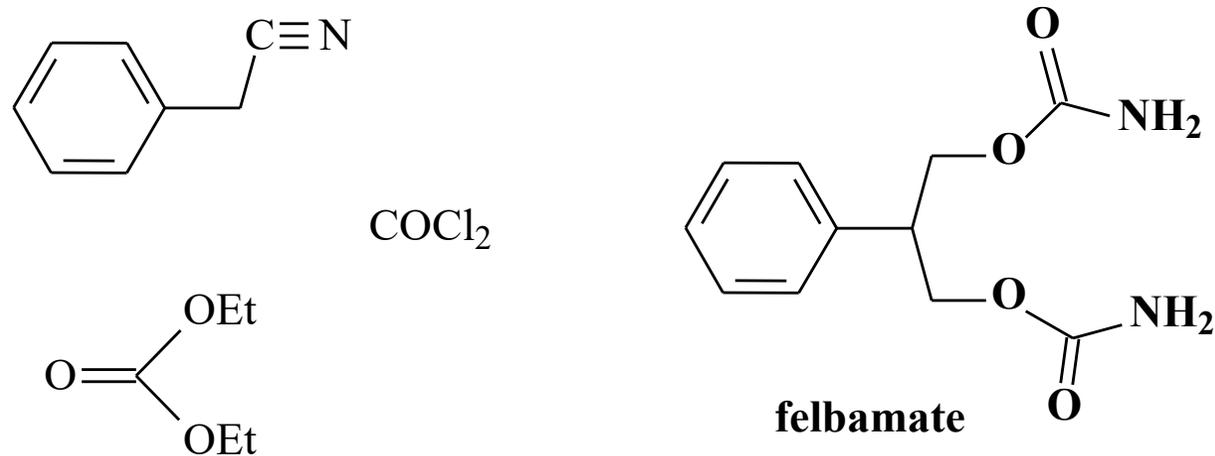
*Doctor, please...some more of these
Outside the door, she took four more...*



*And if you take more of those
you will get an overdose
No more running for the shelter
of a mother's little helper*



Το meprobamate (ανάλογο βαρβιτουρικών) αντικαταστάθηκε σταδιακά από βενζοδιαζεπίνες και στη συνέχεια αποσύρθηκε, ως εν δυνάμει εθιστικό.

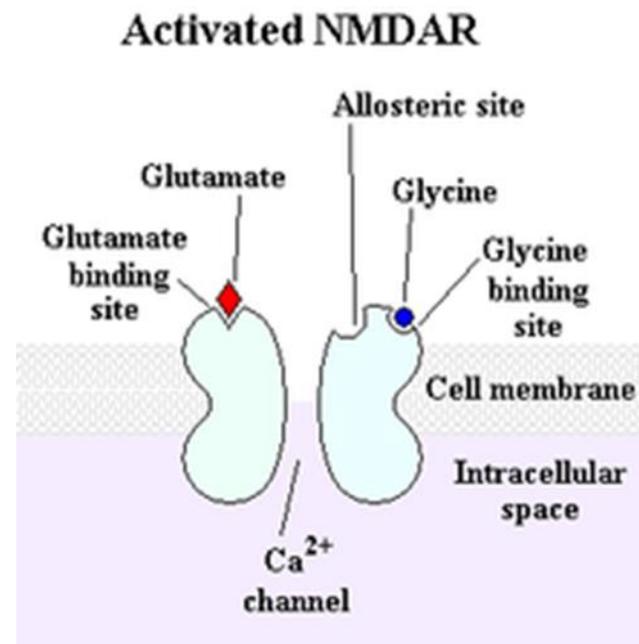


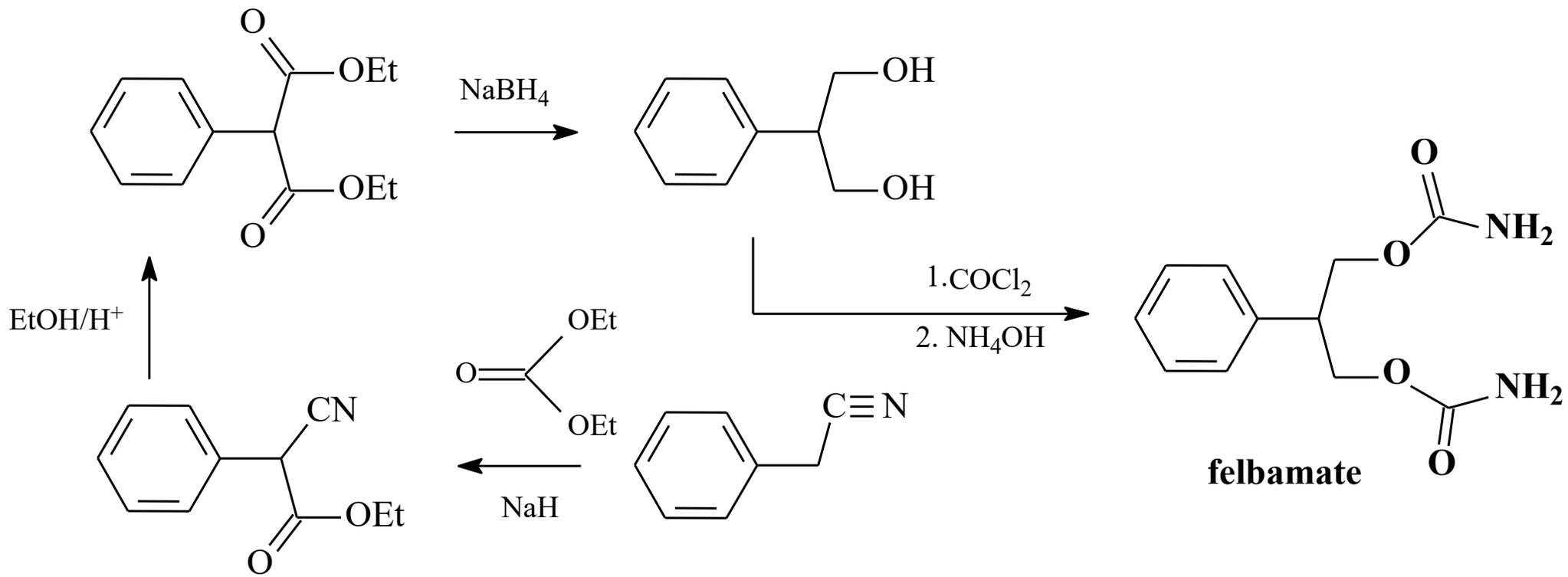
- Θετικός τροποποιητής του $GABA_A$: προσομοιάζει τη δράση των βαρβιτουρικών
- Αρνητικός τροποποιητής του NMDA: δεσμεύεται στη θέση της γλυκίνης

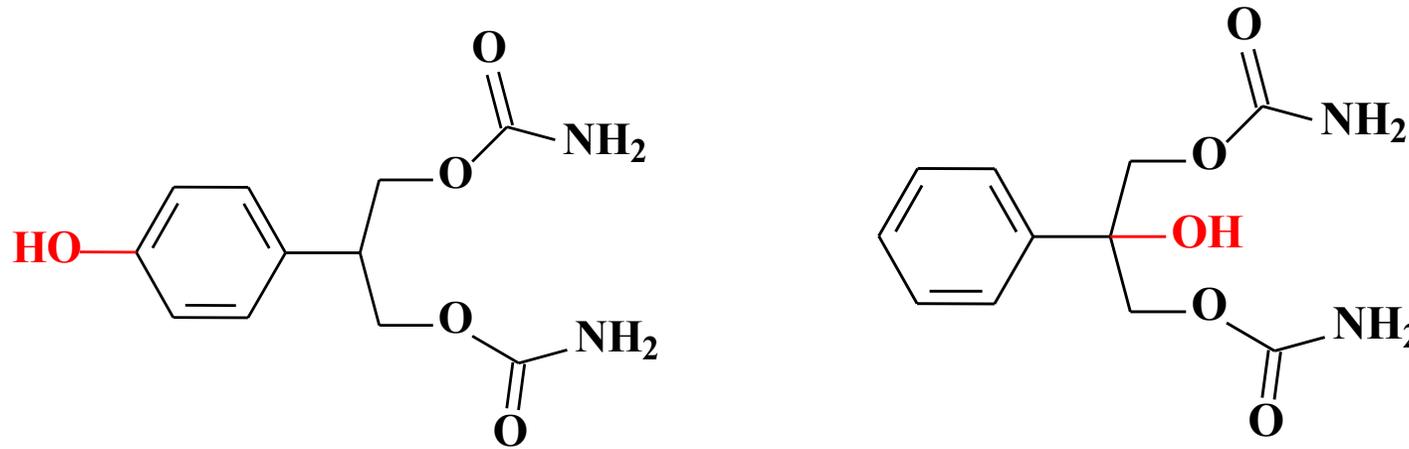
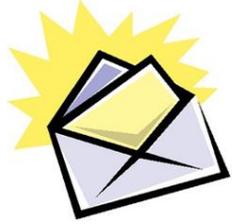
Το **Felbamate** έχει ανάλογο μηχανισμό δράσης, χωρίς να είναι εθιστικό, ίσως λόγω μικρότερης συνάφειας για τον υποδοχέα $GABA_A$.

Διαθέτει σημαντική αντιεπιληπτική δράση χωρίς να προκαλεί καταστολή του ΚΝΣ.

Συνταγογραφείται όμως **ΜΟΝΟ** σε ειδικές περιπτώσεις μερικών σπασμών και στο σύνδρομο *Lennox-Gastaut*: (επιληψία παιδικής ηλικίας πιθανώς συνδεόμενη με νοητική υστέρηση).







απλαστική αναιμία + ηπατοτοξικότητα

Φάρμακο καλώς ανεκτό και πολύ αποτελεσματικό για τον έλεγχο εστιακής επιληψίας.
Συνταγογραφήθηκε ευρέως, αλλά σήμερα περιορίζεται ως **θεραπεία 2^{ης} γραμμής**, λόγω κινδύνου εμφάνισης **πιθανά απειλητικών για τη ζωή παρενεργειών** που έγιναν γνωστές μόνο μετά την κυκλοφορία του (φαρμακοεπαγρύπνηση).

Black box warning **Οι σοβαρές παρενέργειες εμφανίζονται στο 0.1% του γενικού πληθυσμού** και αποδίδονται σε ανεπάρκεια αποτοξινωτικών ενζύμων (ιδιοσυγκρασία).

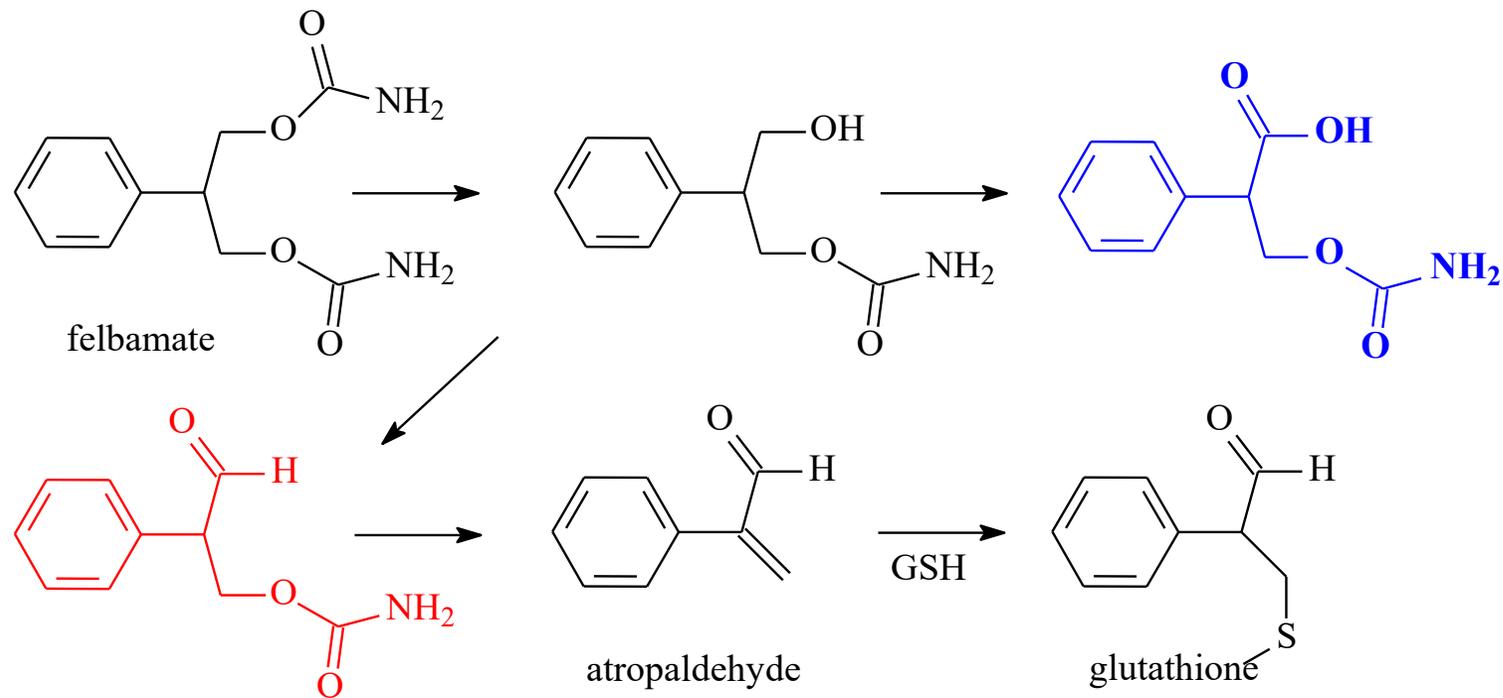
Felbamate

Παράγοντες κινδύνου για απλαστική αναιμία

- Ενήλικες > παιδιά
- Γυναίκες > άνδρες
- Καυκάσιοι > μαύροι
- Ιστορικό εμφάνισης σοβαρής αλλεργίας/τοξικότητας σε άλλα ΑΕΦ
- Ιστορικό εμφάνισης κυτταροπενίας από άλλα ΑΕΦ
- Διάγνωση δυσλειτουργίας ανοσοποιητικού
- Λήψη του φαρμάκου για διάστημα μικρότερο του 1 έτους



ecogenetics / pharmacogenetics

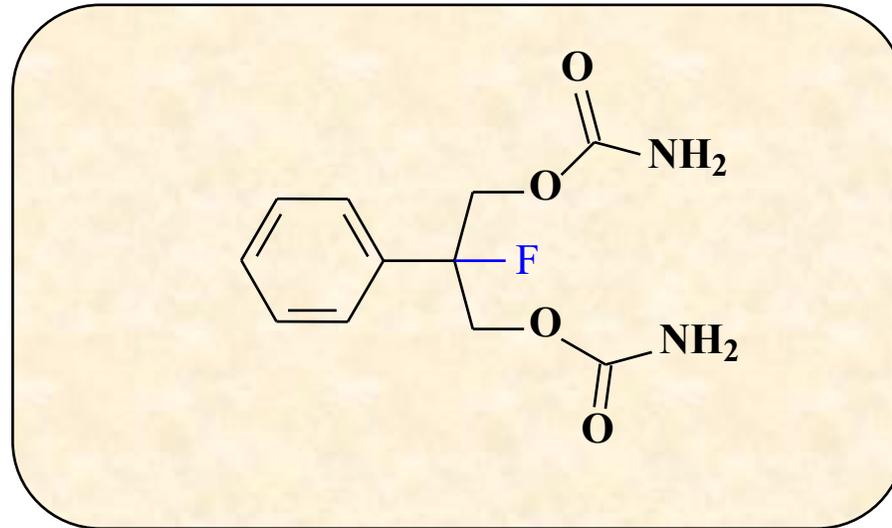


Αποτοξινωτικός μεταβολισμός: η **3-καρβαμοϋλο-2-φαινυλοπροπιοναλδεΐδη** οξειδώνεται προς το αδρανές **3-καρβαμοϋλο-2-φαινυλοπροπανοϊκό οξύ** που είναι ο κύριος μεταβολίτης του φαρμάκου.

Τοξικός μεταβολίτης Με β-απόσπαση σχηματίζεται 2-φαινυλοπροπενάλη (ατροπαλδεΐδη). Αν η παρουσία της υπερβεί την αποτοξινωτική δυνατότητα του οργανισμού (σχηματισμός παραγώγου γλουταθειόνης, που αποβάλλεται στα ούρα) εμφανίζονται παρενέργειες.

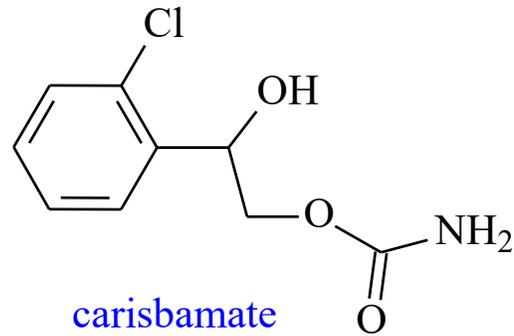
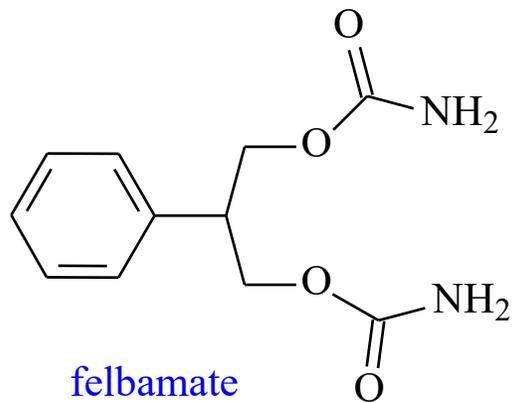
Οι ασθενείς με τοξικές παρενέργειες εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης στα ερυθροκύτταρα.

....μπορεί να σχεδιασθεί βελτιωμένο παράγωγο?

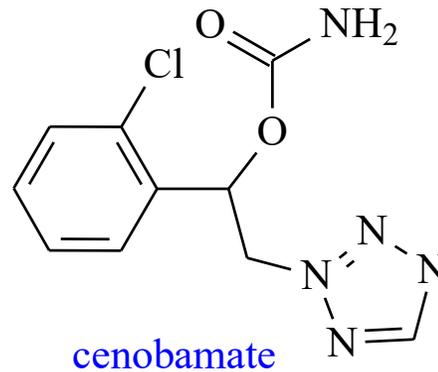


Απουσία τοξικού μεταβολίτη στα μεταβολικά προϊόντα.

Το **2-fluorofelbamate** είναι καλά ανεκτό και μελετήθηκε σε κλινικές δοκιμές, χωρίς όμως να πάρει έγκριση.



(S)-2-(O-carbamoyl-2'-chlorophenyl)-1-ethanol

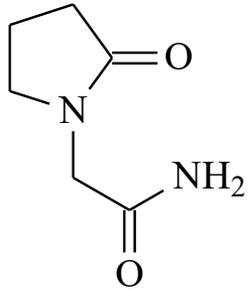


(1R)-1-(2-chlorophenyl)-2-(tetrazol-2-yl) ethylcarbamate

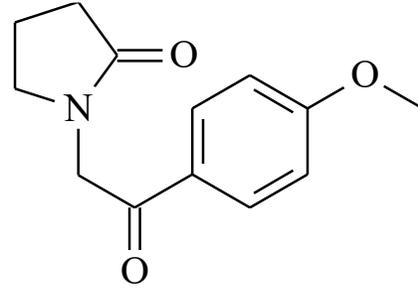
Τα μονοκαρβαμδικά παράγωγα **Carisbamate** και **Cenobamate** μεταβολίζονται προς γλυκουρονίδια και είναι πιο ασφαλή από το **Felbamate**, με πιθανότητα για ερύθημα σε υψηλή δοσολογία.

Το **Cenobamate** διαθέτει υψηλή αποτελεσματικότητα (απουσία σπασμών), πιθανώς λόγω συνέργειας των δύο μηχανισμών δράσης που εκδηλώνονται παράλληλα, στην ίδια δοσολογία.

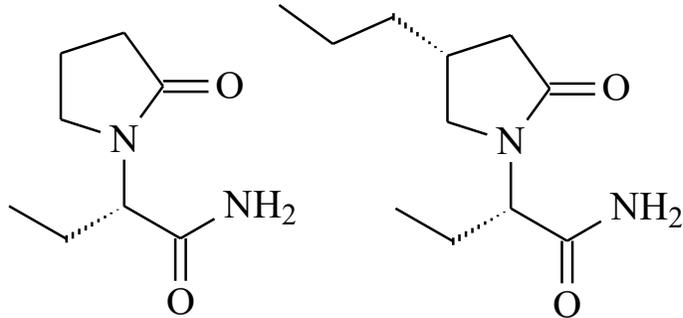
Παράγωγα πυρρολιδόνης: racetams



piracetam

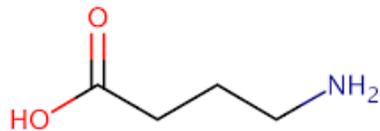


aniracetam



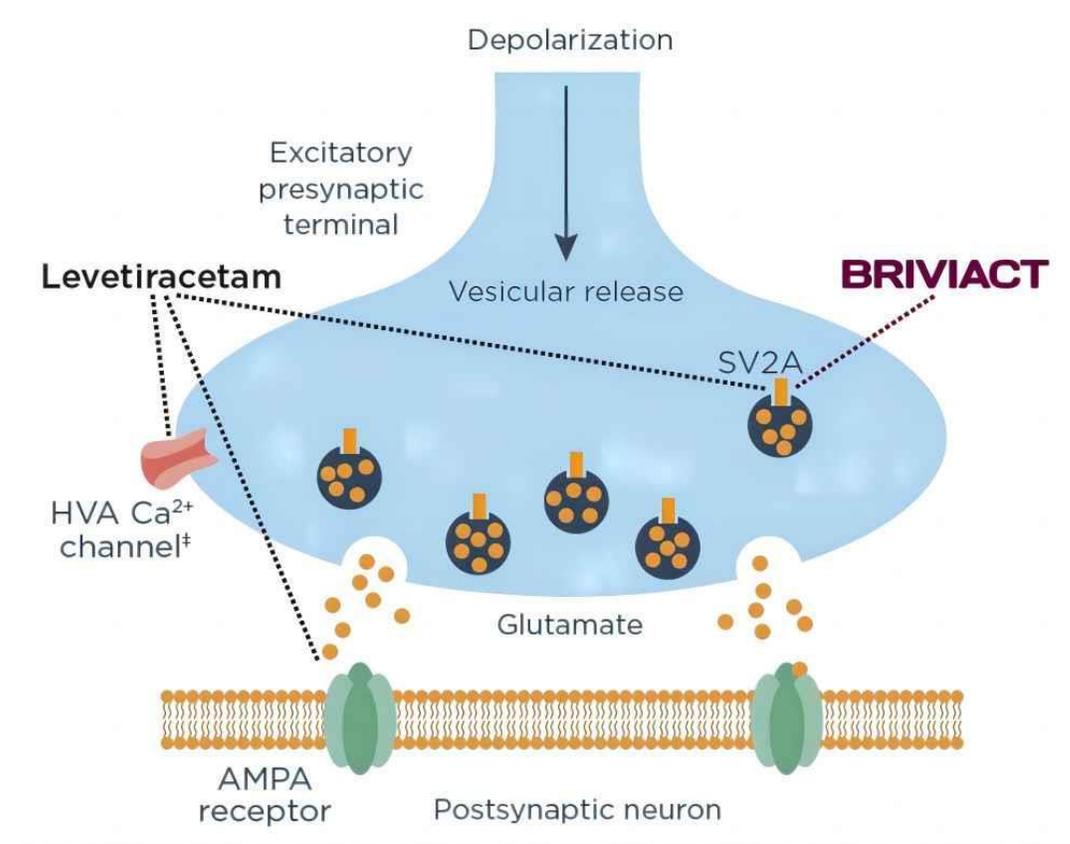
levetiracetam

brivaracetam



- Το **piracetam** σχεδιάστηκε ως ουδέτερο, **κυκλικό ανάλογο του GABA** με τη προσδοκία να δράσει ως κατασταλτικό του ΚΝΣ. Αντίθετα, επειδή ενισχύει την εγκεφαλική λειτουργία και τη μνήμη (μηχανισμός εξαρτώμενος από τροποποίηση μεταβοτροπικών υποδοχέων) **κυκλοφόρησε ως νοότροπο** – στην ίδια κατηγορία αργότερα προστέθηκε το **aniracetam**.
- Το **levetiracetam** (-)S-ισομερές του α-αιθυλοπαραγώγου του piracetam **etiracetam**, ασκεί ισχυρή αντιεπιληπτική δράση, χωρίς σημαντικές παρενέργειες, αναστέλλοντας την αθρόα απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος. Η προσθήκη του λιπόφιλου **προπυλίου** στη 3-θέση της πυρρολιδόνης ελαχιστοποίησε τις off target αλληλεπιδράσεις και βελτίωσε σημαντικά:
 - τη ταχύτητα απορρόφησης του φαρμάκου
 - την είσοδο στο ΚΝΣ
 - την αλληλεπίδραση του με την γλυκοπρωτεΐνη **SV2A**
- Το **brivaracetam** είναι δραστικότερο από το **levetiracetam** και χορηγούμενο σε μικρή δοσολογία παρουσιάζει ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.

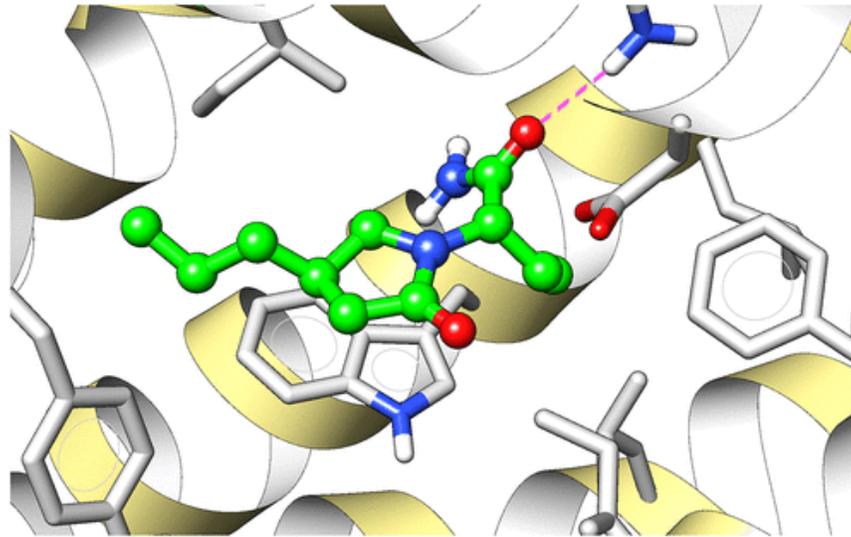
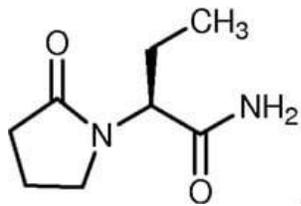
Η σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια χορήγησης συνέβαλε στην αύξηση της συνταγογράφησης του, ως μονιθεραπεία, ή ως πρώτης γραμμής συμπληρωματική αγωγή για τη θεραπεία των εστιακών σπασμών.



Μηχανισμός δράσης των brivaracetam και levetiracetam

Ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Η πρόσδεση των φαρμάκων στη διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη 2A των συναπτικών κυστιδίων (**SV2A**) επηρεάζουν τη διαμόρφωση της και αναστέλλουν την αθρόα Ca²⁺/εξαρτώμενη συναπτική απελευθέρωση του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή.

Είναι αποτελεσματικό για τη σταθεροποίηση της ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας και πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων.



J. Med. Chem. 2026

Το **Levetiracetam (S)-2-(2-οξοπυρρολιδιν-1-υλο)βουταναμίδιο** είναι το πρώτο φάρμακο που εγκρίθηκε από τον FDA μορφοποιημένο σε 3D-printed δισκία που περιέχουν ομοιόμορφα μεγάλη δοσολογία (έως 1000 mg/δισκίο) φαρμάκου και αποσαθρώνονται στιγμιαία.

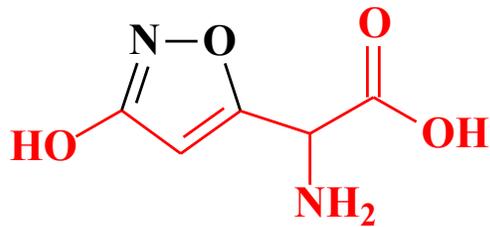




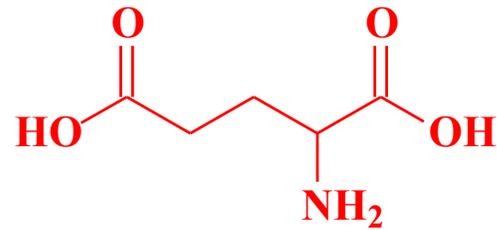
Βενζο[d]ισοξαζολ-3-υλομεθανοσουλφοναμίδιο

Δομικό ανάλογο του παραισθησιογόνου muscimol

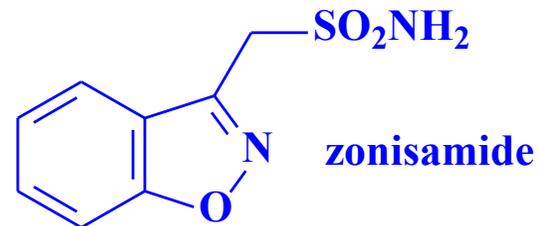
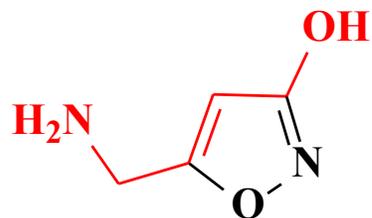
~(βιο)ισοστερής αντικατάσταση του καρβοξυλικού οξέος με σουλφοναμίδιο



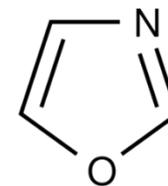
ibotenic acid

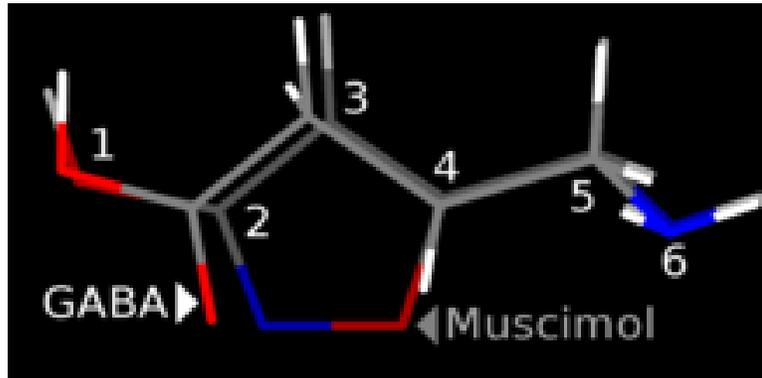
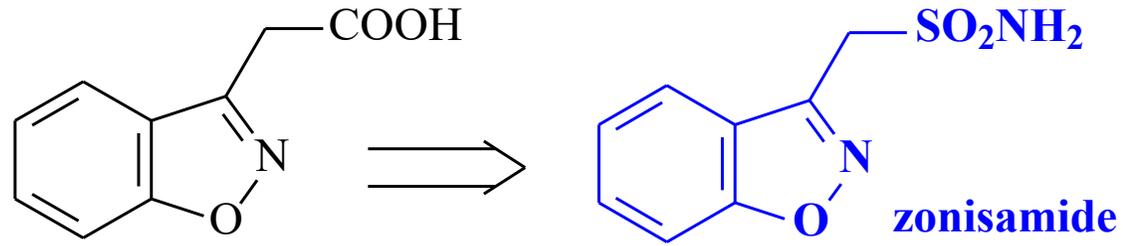


glutamate



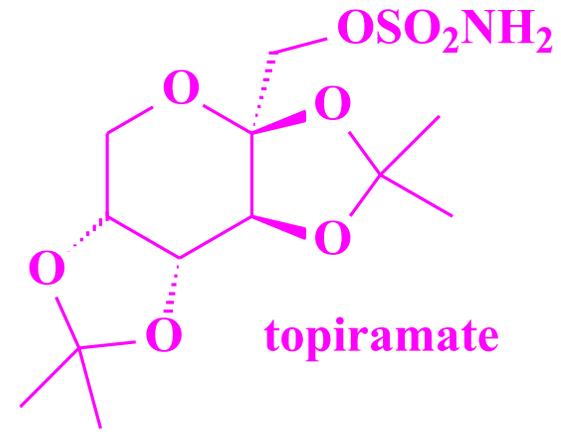
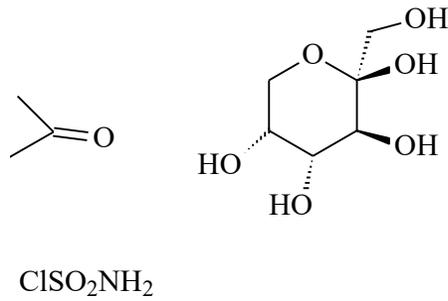
zonisamide





Ενώ το muscimol δρα ως αγωνιστής στον GABA_A το **zonisamide** δρα ως ανταγωνιστής στον NMDA (αναστολή διαύλων Na^+ + T-διαύλων Ca^{2+})

- Ασθενής αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης (=> μείωση pH, έξοδος K^+ , αύξηση υπερπόλωσης και κατωφλίου): κίνδυνος νεφρολιθίασης
- Σαρωτής ελευθέρων ριζών (=νευροπροστατευτικό)



1-σουλφαμοϋλο-2,3:4,5-δισ-O-(1-μεθυλαιθυλιδενο)-β-D-φρουκτοπυρανόζη

- **αντιεπιληπτικό** (σύνδρομο Lennox-Gastaut)
- **θεραπεία ημικρανίας** (διαστολή εγκεφαλικών αγγείων)
- **θεραπεία μετατραυματικού stress**
- **θεραπεία απεξάρτησης** (αλκοολισμός, κοκαΐνη, μεθαμφεταμίνη)
- **διπολική διαταραχή**

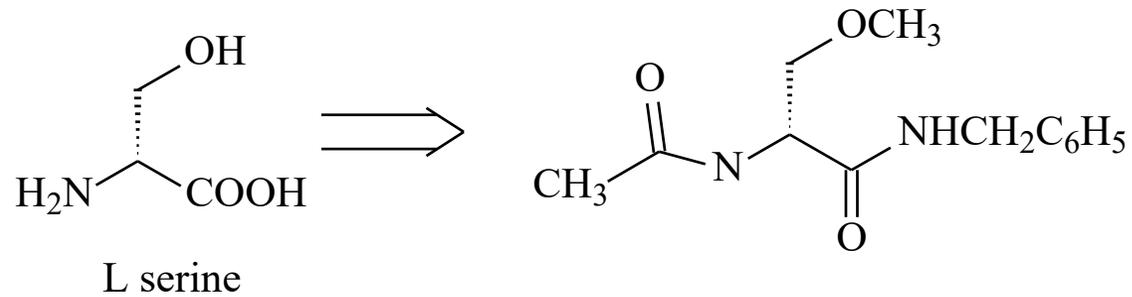
Ημικρανία και επιληψία μοιράζονται κοινά βιοχημικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Αρκετά από τα νεώτερα αντιεπιληπτικά φάρμακα χορηγούνται, όχι μόνο για την πρόληψη των επιληπτικών σπασμών, αλλά και για την πρόληψη των ημικρανικών κρίσεων

Το **Topiramate** βοηθά στην αντιμετώπιση ημικρανίας που συνδέεται με υπερδιέγερση των εγκεφαλικών νευρώνων

Αναστολή διαύλων νατρίου + T διαύλων ασβεστίου

- Ανταγωνιστής στον υποδοχέα AMPA
- Ασθενής αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης (\Rightarrow μείωση pH, έξοδος K^+), κίνδυνος νεφρολιθίασης



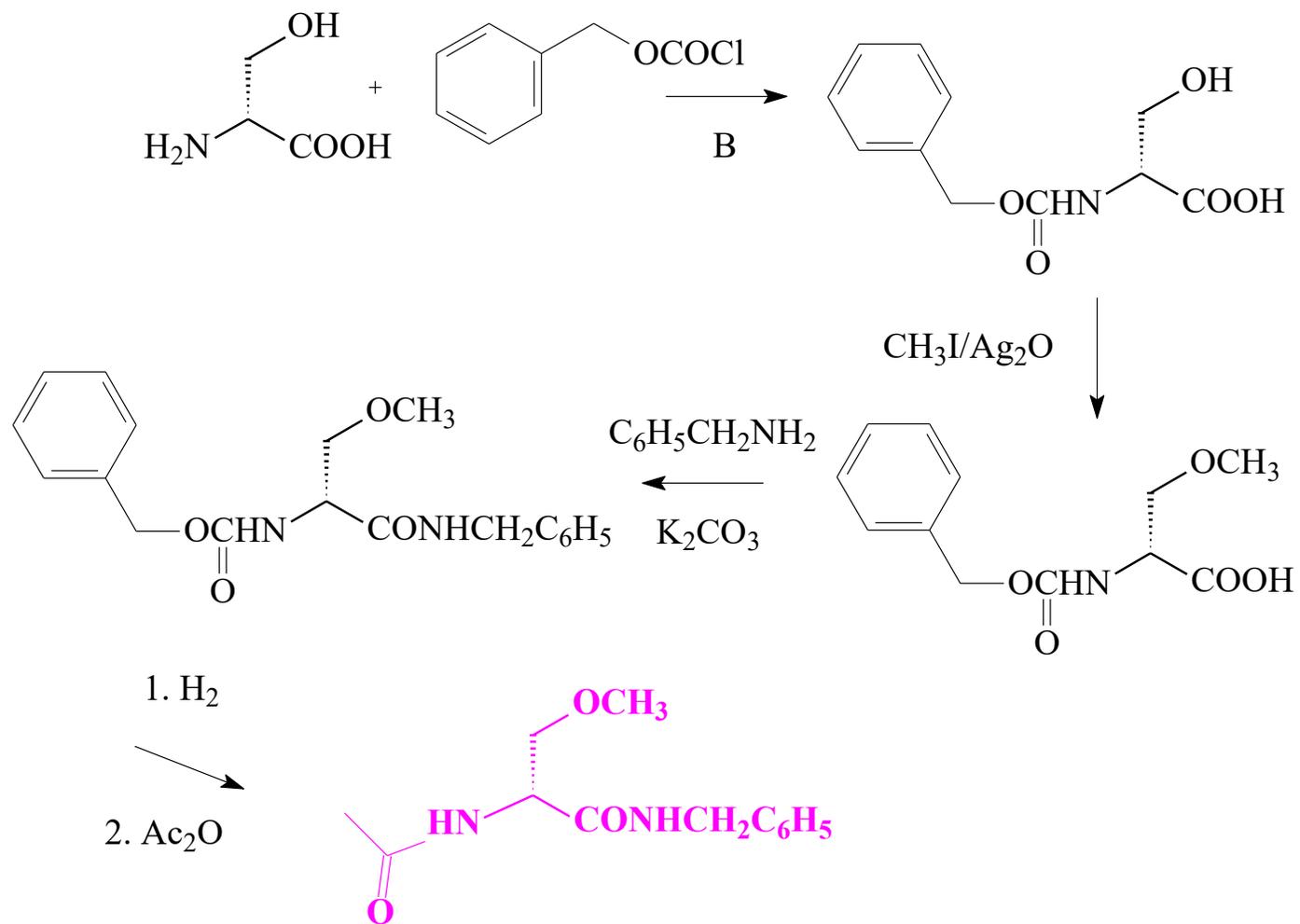


(R)-Lacosamide: ένα πολλά υποσχόμενο νέο φάρμακο - παράγωγο αμινοξέος, ανακαλύφθηκε από σύνολο συνθετικών παραγώγων που σχεδιάστηκαν ως πιθανά υποκατάστατα νευροδιαβιβαστών

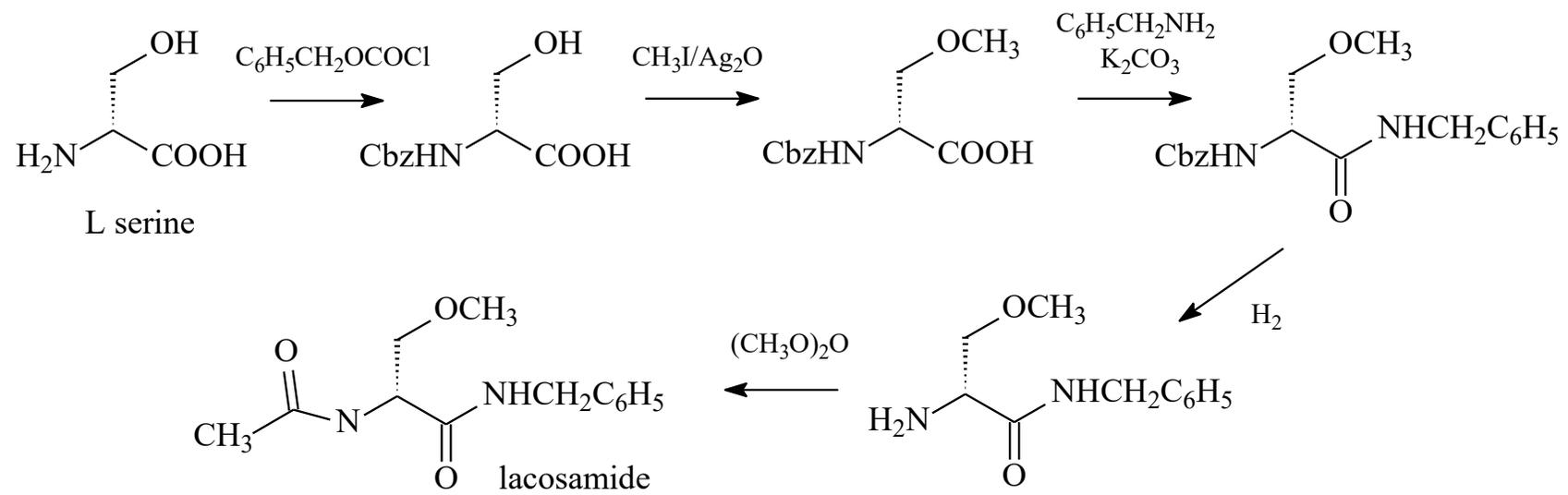
N2-ακετυλο-N1-βενζυλαμίδιο της L-ομοσερίνης

Εκλεκτική δράση:

- Ενισχύει την βραδεία απενεργοποίηση των διαύλων νατρίου παρατείνοντας (→ομαλοποιώντας) την ανερέθιστη περίοδο – εκλεκτική δράση στους διεγερμένους επί μακρόν (=υπερδιεγερμένους) νευρώνες.
- Αναστέλλει την διάδοση των σπασμών.
- Δεν συνδέεται σε άλλους υποδοχείς (ντοπαμίνης, σεροτονίνης, GABA_A, GABA_B, NMDA, AMPA κλπ)

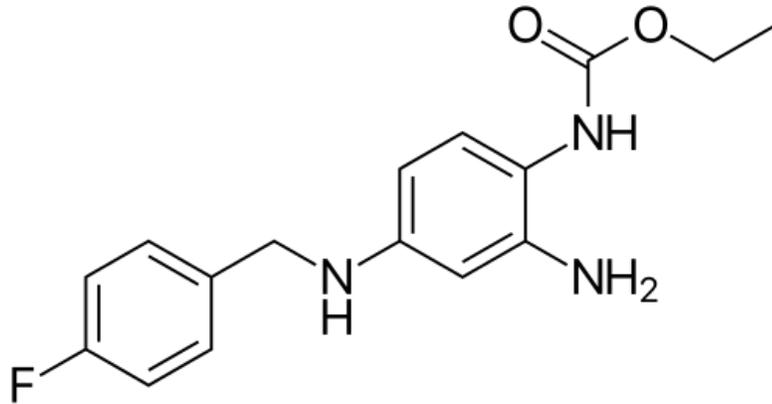


CBZ (Bergmann – Zervas) προστατευτική ομάδα



CBZ (Bergmann – Zervas) προστατευτική ομάδα

Η ερευνητική προσπάθεια συνεχίζεται....

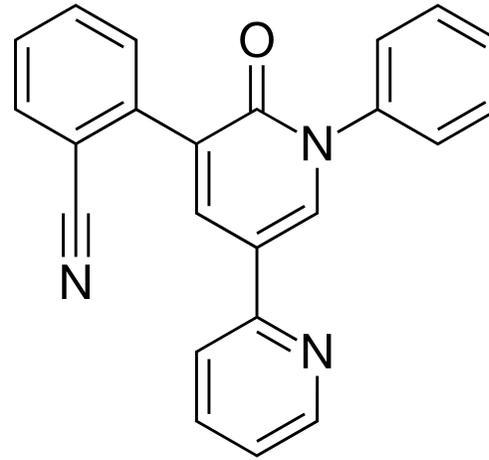


*It likely that further **important therapeutic advances will occur in the coming years.** Thanks to ongoing multidisciplinary efforts, clinical outcome for people with epilepsy is likely to improve due to development of novel **precision therapies**, identification of **biomarkers** to guide drug development as well as routine clinical management, and, ultimately, introduction of truly innovative **disease modifying therapies.***

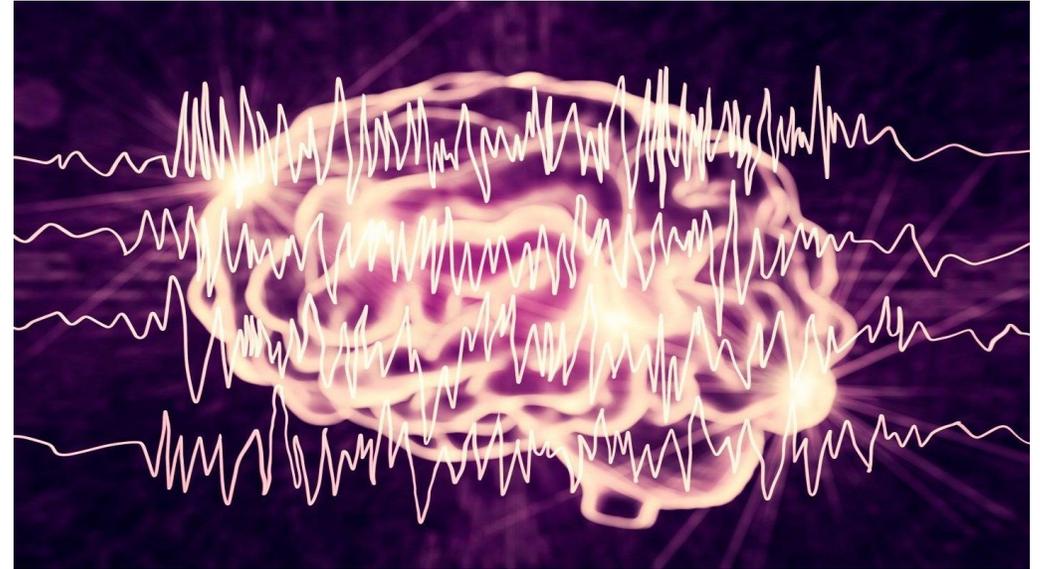
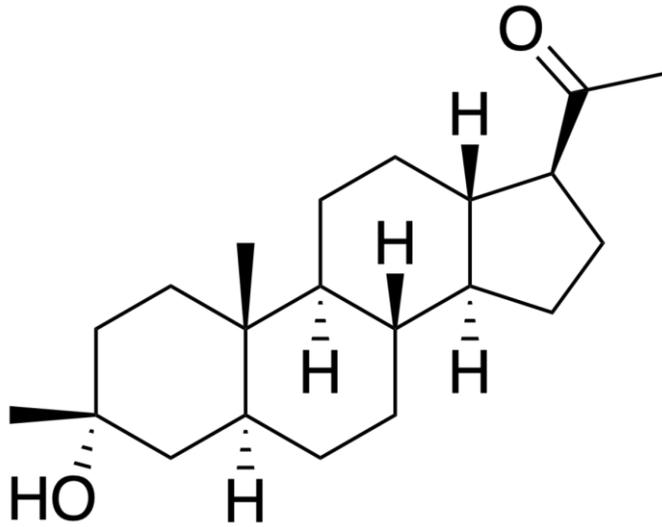
Retigabine, Ezogabine

N-[2-αμινο-4-[(4-φθοροφαινυλο)μεθυλαμινο]φαινυλο]καρβαμιδικός αιθυλεστέρας

Αλλοστερικός θετικός τροποποιητής (PAM) διαύλων καλίου: η έξοδος ιόντων καλίου ελαττώνει το δυναμικό της μεμβράνης. Αν και είχε πάρει έγκριση, χρησιμοποιείται πλέον κλινικά.



Perampanel (EMA αρργ): αλλοστερικός ανταγωνιστής στον υποδοχέα AMPA



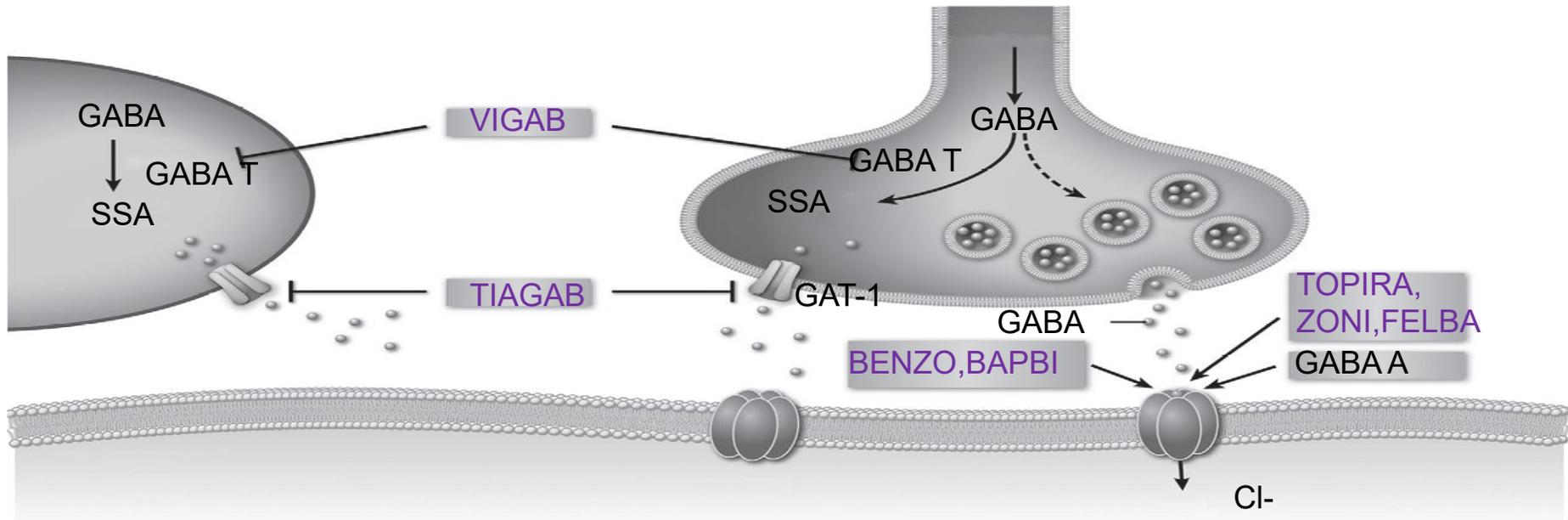
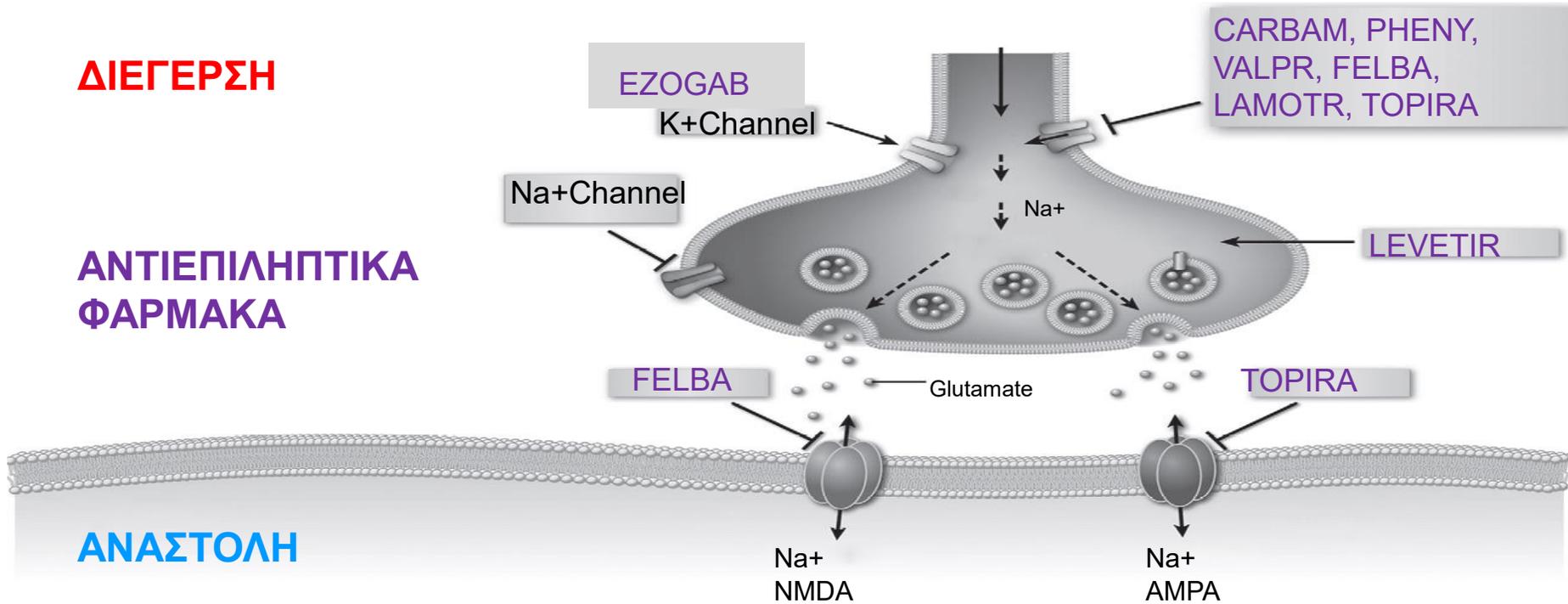
Το 3β-μεθυλοϋποκατεστημένο στεροειδές **ganaxolone** είναι αλλοστερικός θετικός τροποποιητής του GABA-A και παρουσιάζει ισχυρή αντιεπιληπτική δράση –επίσης έχει αντικαταθλιπτικές και αγχολυτικές ιδιότητες. Έχει εγκριθεί η χρήση του για σπάνιες περιπτώσεις παιδιατρικών σπασμών, αλλά αναμένεται σύντομα η έγκριση του και για άλλες μορφές επιληψίας.

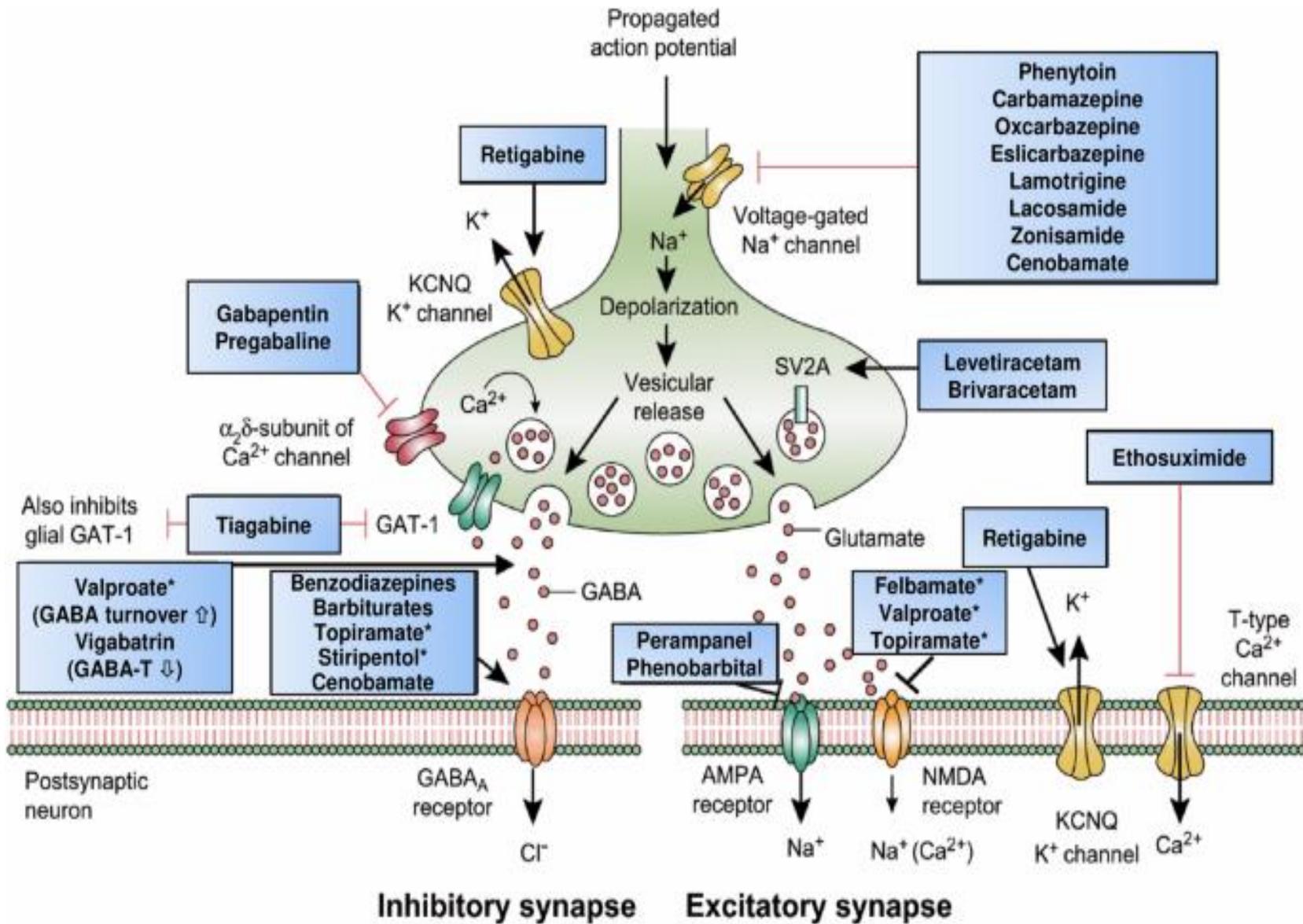
ως το 1993	1993-2005	2005-2011
Carbamazepine	Felbamate	Vigabatrin
Clonazepam	Gabapentin	Lacosamide
Diazepam	Lamotrigine	Clobazam
Phenytoin	Levetiracetam	Rufonamide
Ethosucimide	Oxcarbazepine	Ezogabine
Phenobarbital	Pregabalin	Brivaracetam
Lorazepam	Tiagabine	Ganaxolone
Primidone	Topiramate	Cenobamate
Valproic acid	Zonisamide	

ΔΙΕΓΕΡΣΗ

**ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ
ΦΑΡΜΑΚΑ**

ΑΝΑΣΤΟΛΗ





Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα μειώνουν τη πιθανότητα εμφάνισης σπασμών αναστέλλοντας τη διέγερση του νευρώνα, κυρίως την ανάπτυξη δυναμικού ενεργείας με υψηλή συχνότητα.

Επίσης αναστέλλουν τη μετάδοση των διεγέρσεων υψηλής συχνότητας σε διπλανά η απομακρυσμένα εγκεφαλικά σημεία.