



## *Интегрисане академске студије фармације*

### B20: Фармацеутска хемија 2

#### *13. Антиепилептици*

доц. др Милош В. Николић

# Епилепсија

- Неуролошка болест позната још из античких времена
- Поремећај мождане функције: конвулзије, невољни покрети, поремећаји свести, поремећаји понашања и сензибилитета.
- Парцијалне и генерализоване епилепсије
- Парцијалне: просте и сложене
- Генерализоване епилепсије:
  - 1) Губитак свести - **апсанс**, енглески („*absence*”), француски „*petit mal*” — „мали напад”
  - 2) Губитак свести праћен контракцијама мишића - „*grand mal*” — „велики напад”
  - 3) Атонични напади
- *Status epilepticus*

# Епилепсија

## *Petit mal*



између напада  
особа се осећа  
нормално



губитак свести уз минималне моторне  
знаке, очи су окренуте на више, поглед  
је празан и укочен, често постоји  
ситно трептање, од 6 -25 секунди,  
особа се не сећа напада



# Епилепсија

Тоничка фаза

Клоничка фаза

Постиктални период



# Узроци епилепсије

- ❖ Генетска предиспозиција
- ❖ Трауме главе
- ❖ Мождани удар
- ❖ Инфекције ЦНС-а (менингитис и енцефалитис)
- ❖ Алкохол
- ❖ Мултипла склероза
- ❖ Алцхајмерова болест
- ❖ Хипоксија мозга
- ❖ Метаболички поремећаји

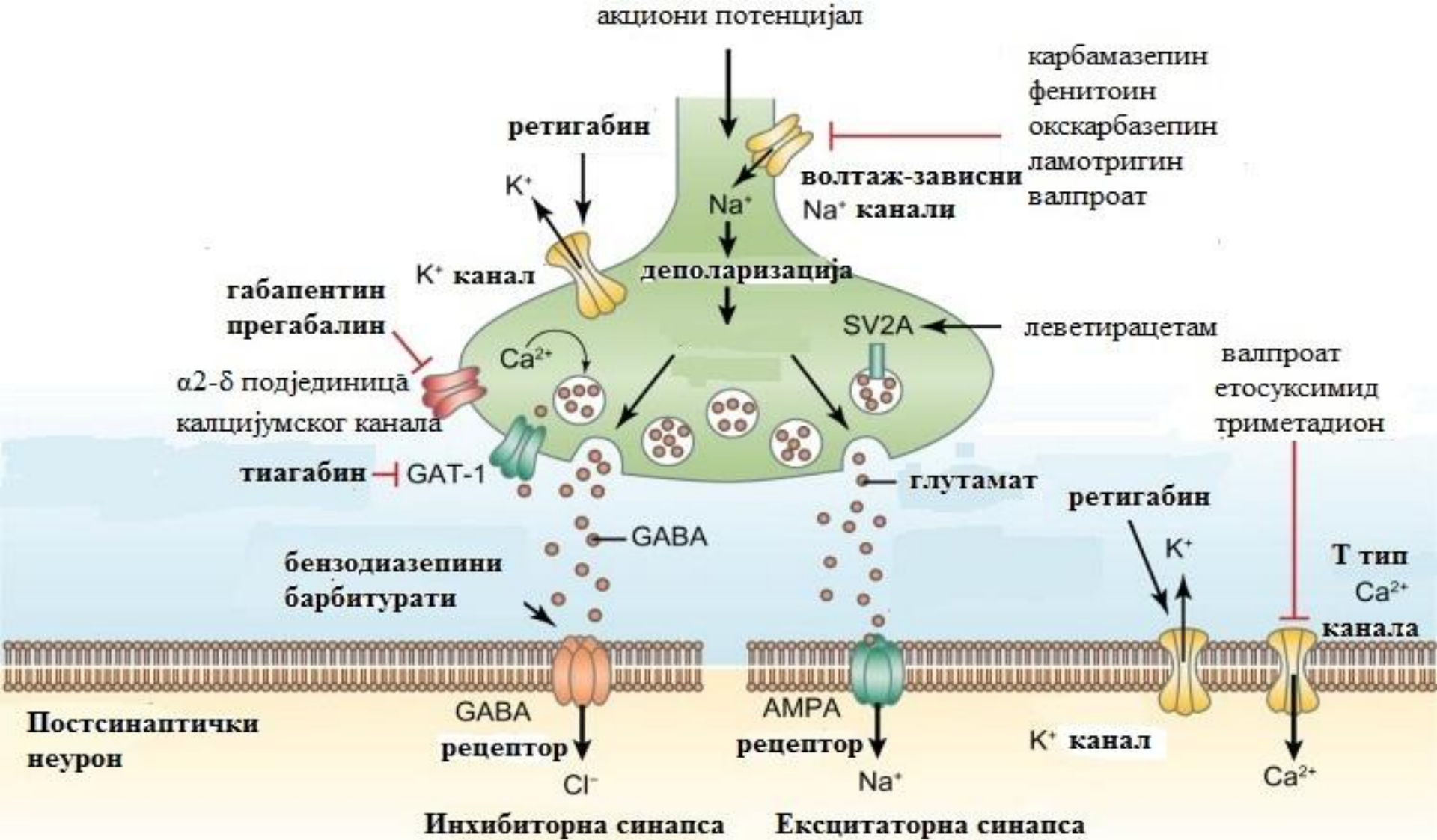
У 70% случајева узрок је непознат!

Преваленца у општој популацији: 5 – 8 на 1000 људи, више од 0,5% светске популације.

# Антиепилептици

- Антиепилетици - антиконвулзиви
- Сви депресори ЦНС-а делују антиконвулзивно (транкилизери, седативи, општи анестетици)
- Депримирају моторичке функције делујући на моторну област мождане коре и отклањају епилептички напад
- Деривати барбитурне киселине, хидантоини, оксазолидиндиони, сукцинимида, бензодиазепини, дибензоазепини, деривати сулфонамида, деривати дипропилсирћетне киселине.





**Вигабатрин** инхибира GABA-трансаминазу чиме инхибира деградацију GABA

**Валпроат:** инхибиција канала за Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, потенцира дејство GABA, блокира дејство глутамата на NMDA рецепторе

**Топирамат** блокира канале за Na<sup>+</sup>, потенцира дејство GABA преко GABA<sub>A</sub> рецептора

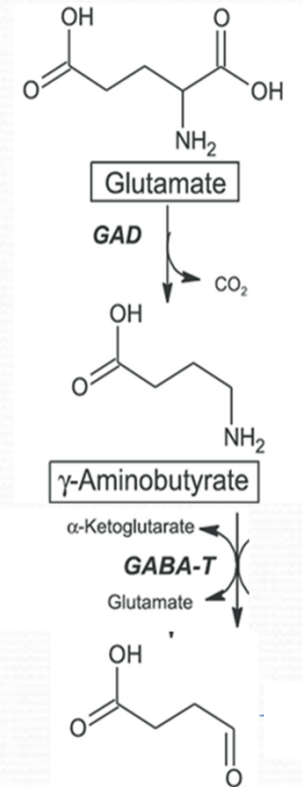
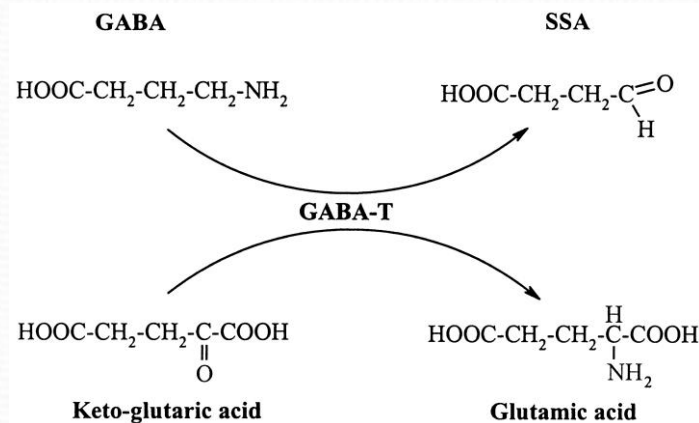
# Антиепилептици

- 1) Смањење електричне ексцитабилности ћелијских мембрана модулацијом волтаж-зависних јонских канала ( $\text{Na}^+$  - „*use dependent blockade*” ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ )
  - 2) Појачање дејства GABA, стимулацијом синтезе GABA, инхибицијом преузимања GABA, инхибицијом GABA-трансаминазе или деловањем директних GABA-агониста
  - 3) Смањење ексцитаторне (најчешће глутамат посредоване) неуротрансмисије у мозгу - инхибиција ослобађања глутамата и блокада глутаматних рецептора
- Многи антиепилептици делују вишеструким механизмом.

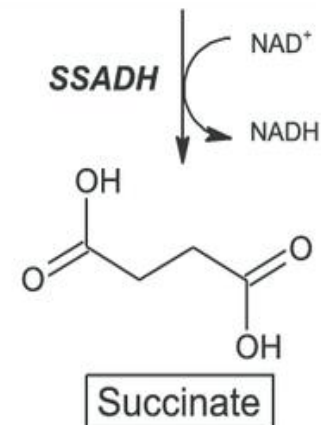


# Метаболизам ГАВА

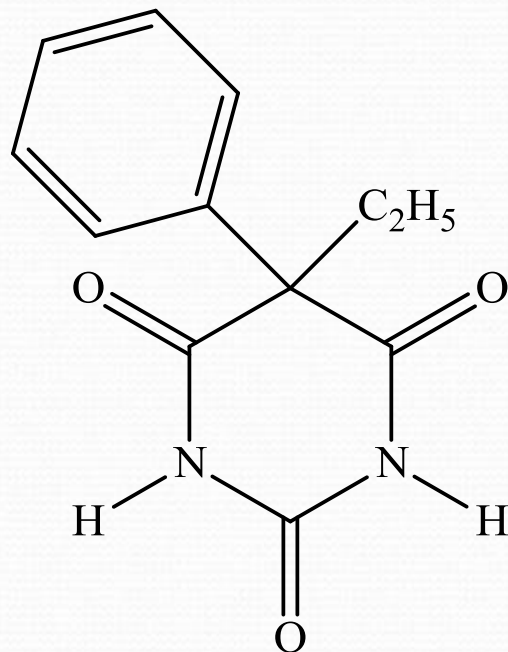
## Трансаминација:



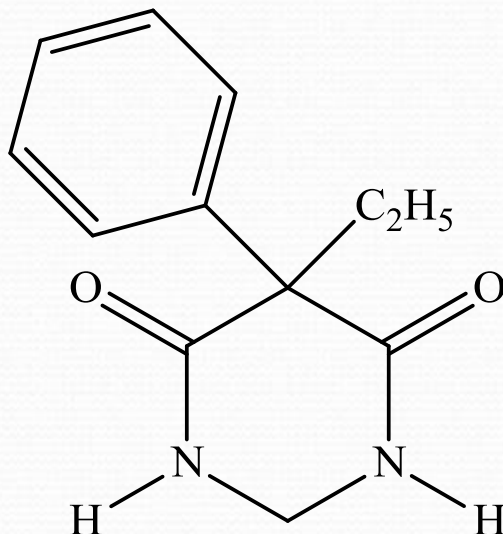
## Succinic semialdehyde



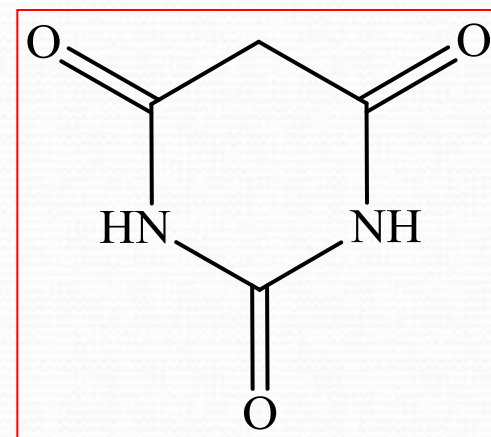
# Деривати барбитурне киселине



фенобарбитон



примидон

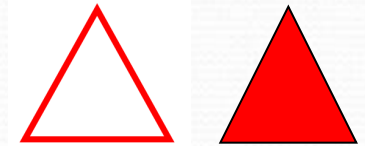


барбитурна киселина

- Фенобарбитон - антиепилептична својства 1912. године
- Фенобарбитон и примидон су ефикасни против свих врста епилепсије осим апсанса

# Деривати барбитурне киселине

- Потенцирају дејство GABA на GABA<sub>A</sub> рецепторе.
- Продужавају време за које је хлорни канал отворен и спречавају ослобађање глутамата и блокирају његове рецепторе.
- Примидон биотрансформацијом даје фенорбарбитон.
- Нежељена дејства:

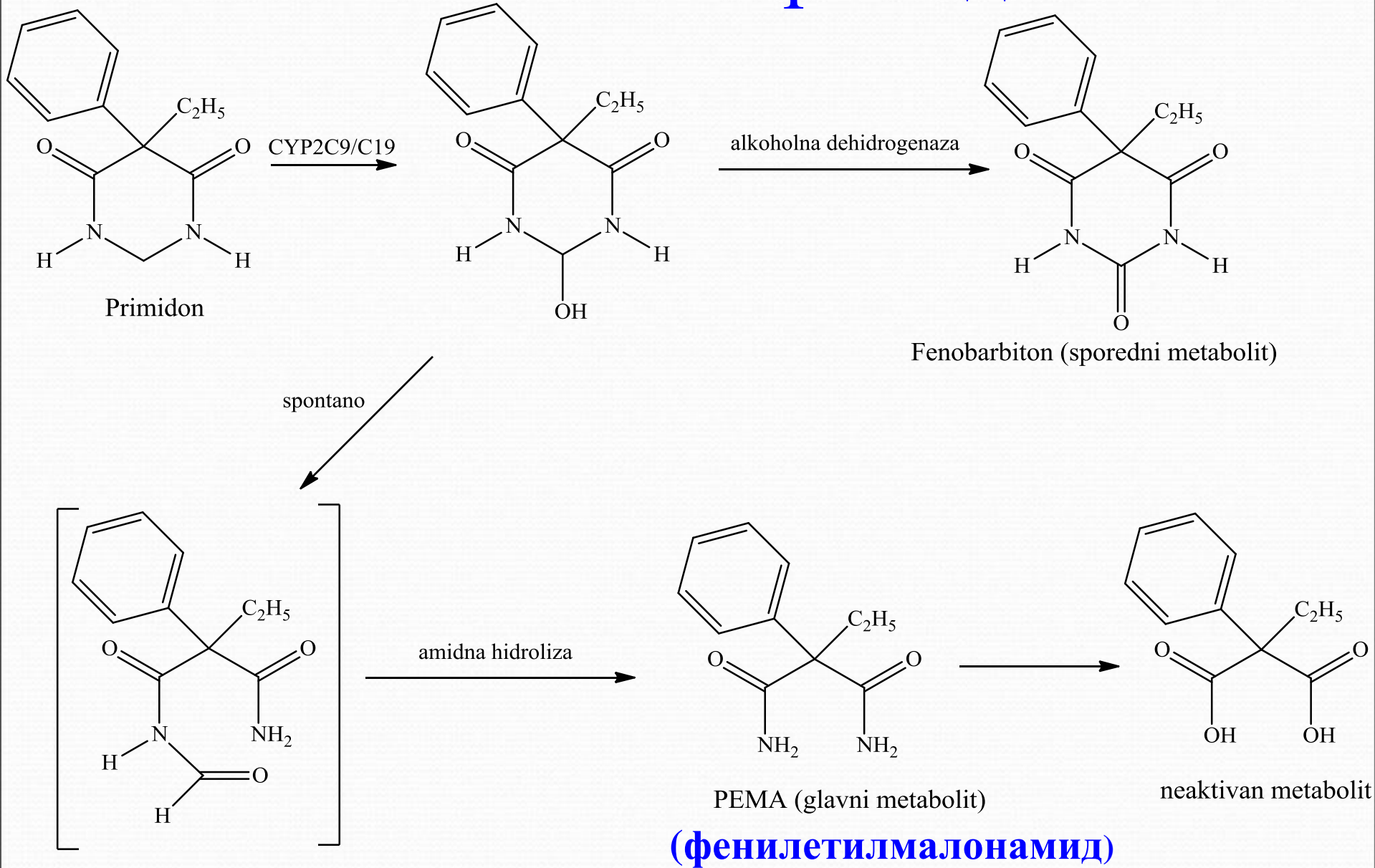


Седација, умор, конфузија, дефицит фолне киселине, хиперактивност код деце, код старијих парадоксално узбуђење.

- Фенобарбитон убрзава метаболизам многих лекова!

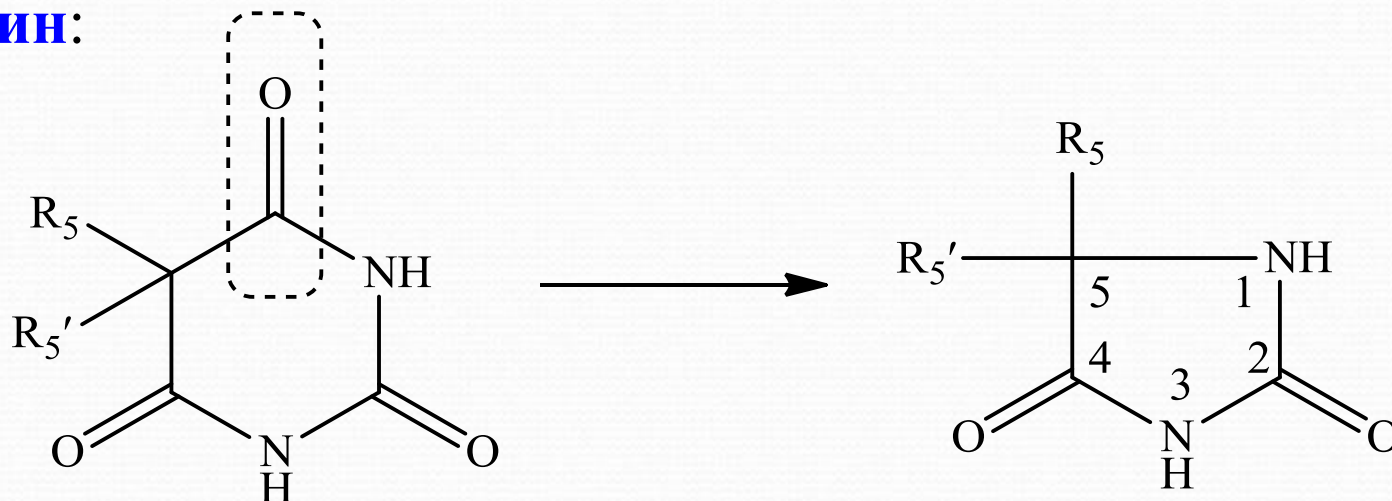


# Метаболизм примидона



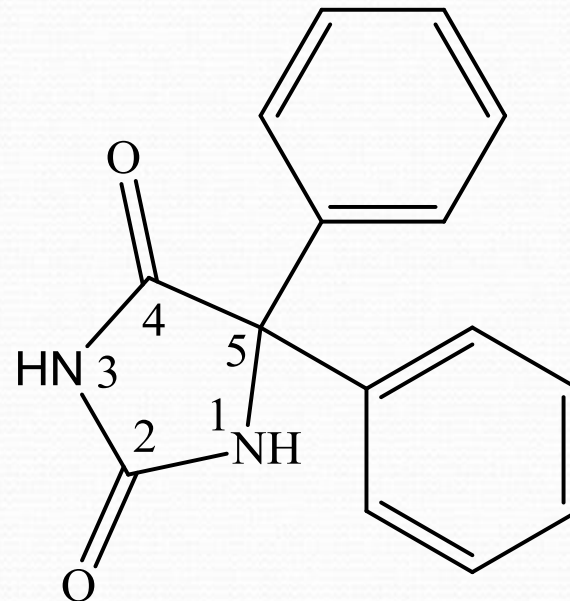
# Хидантоини

- Елиминацијом карбонилне групе фенобарбитона настаје **хидантоин**:

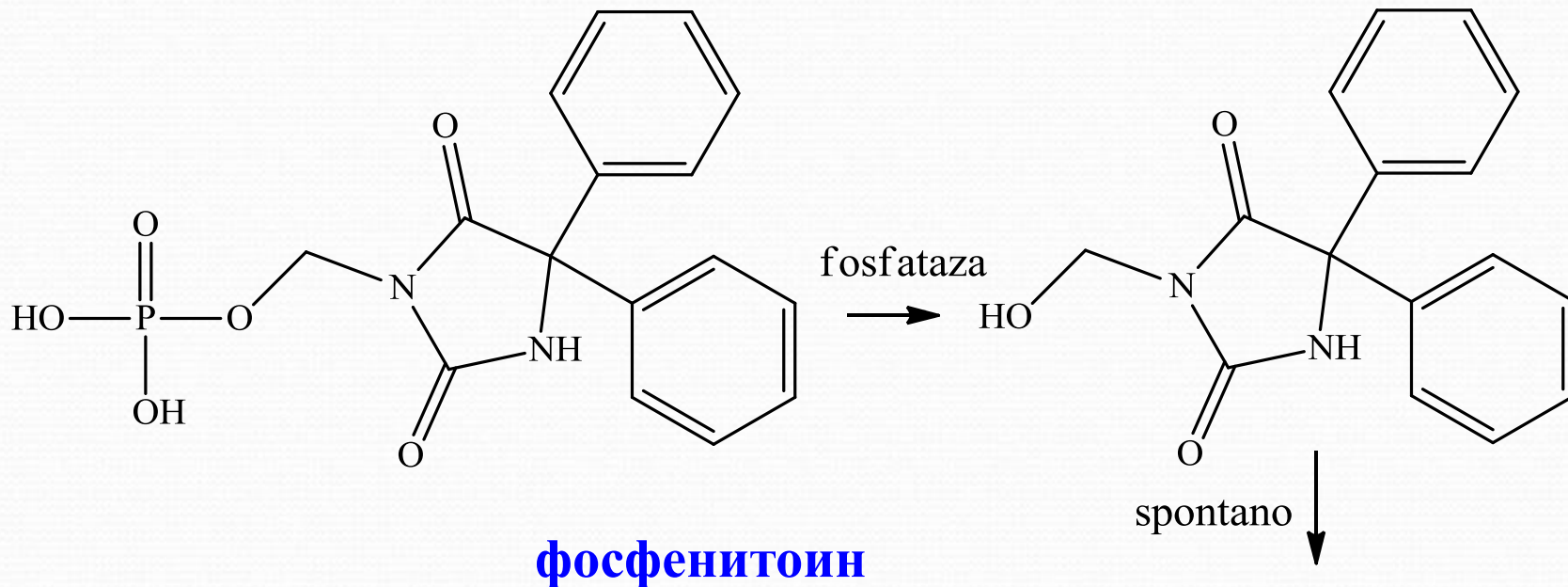


Као и код барбитурата положај С5 се алкилује при чему настаје најпознатији дериват хидантоина — **фенитоин**.

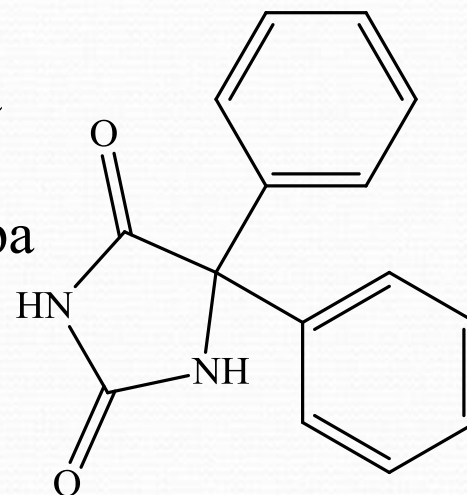
**5,5-дифенилхидантоин**



# ФЕНИТОИН



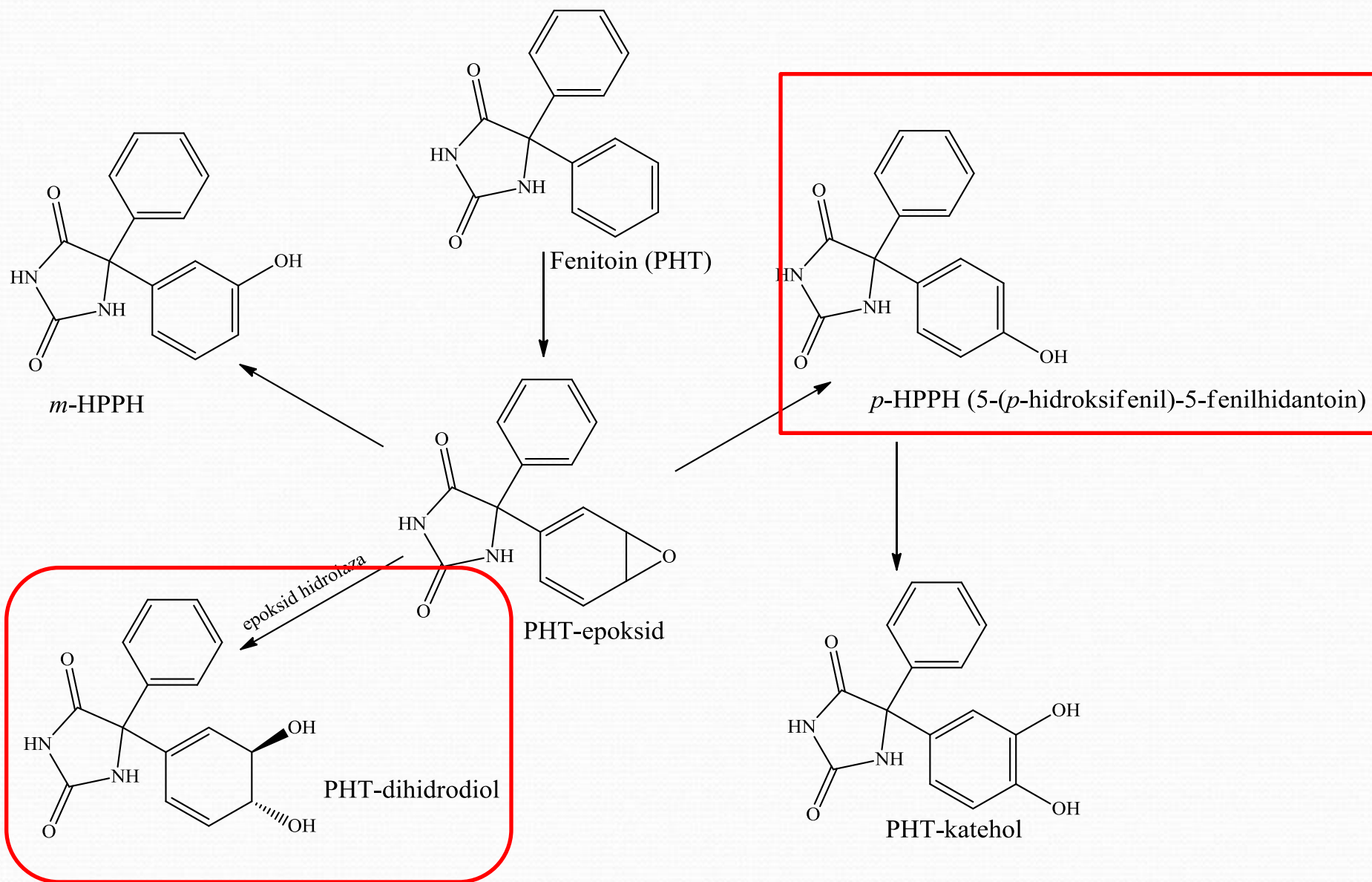
- Делује на све облике епилепсије осим апсанса
- Блокира канале за  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  и потенцира дејство GABA
- Бројна нежељена дејства!
- Лечење неуропатског бола и аритмија



фенитоин

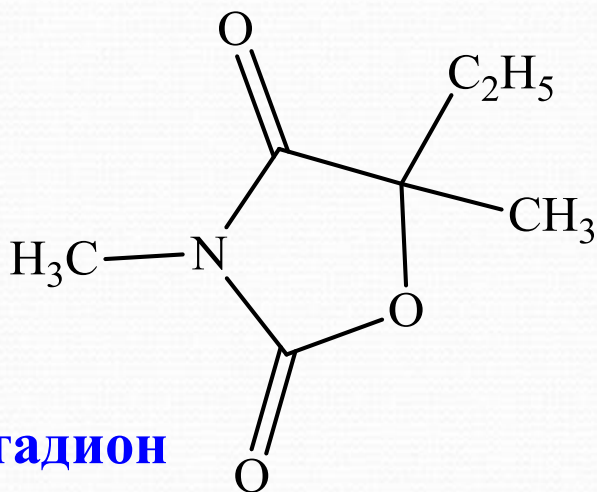


# Метаболизам фенитоина

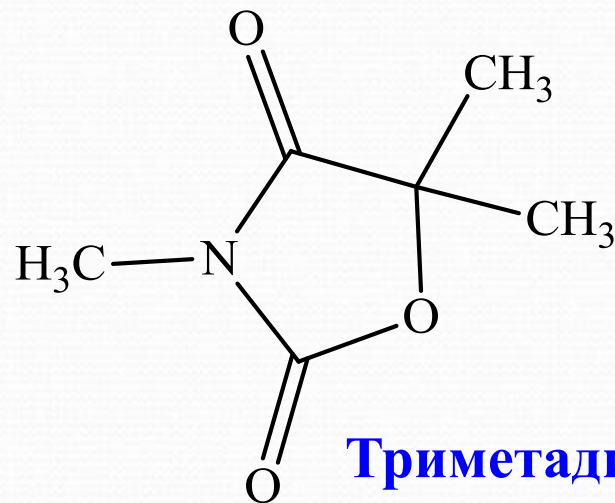


# Оксазолидиндиони

- Блокирају Т канале за  $\text{Ca}^{2+}$  у оквиру таламичких неурона.
- Користе се за лечење апсанса.
- Не смеју се примењивати у трудноћи, категорија **X**



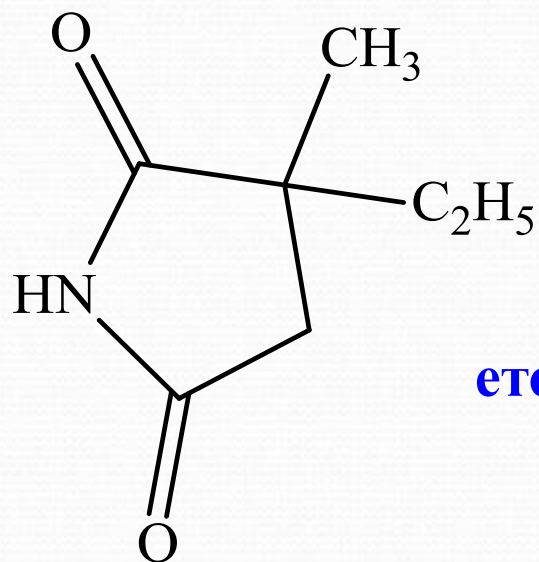
**Параметадиион**



**Триметадиион**

# Сукцинимиди

- прототип **апсанс** антиконвулзива
- Мало нежељених дејстава
- Блокира Т канале за  $\text{Ca}^{2+}$  и смањује хиперексцитабилност таламичких неурона

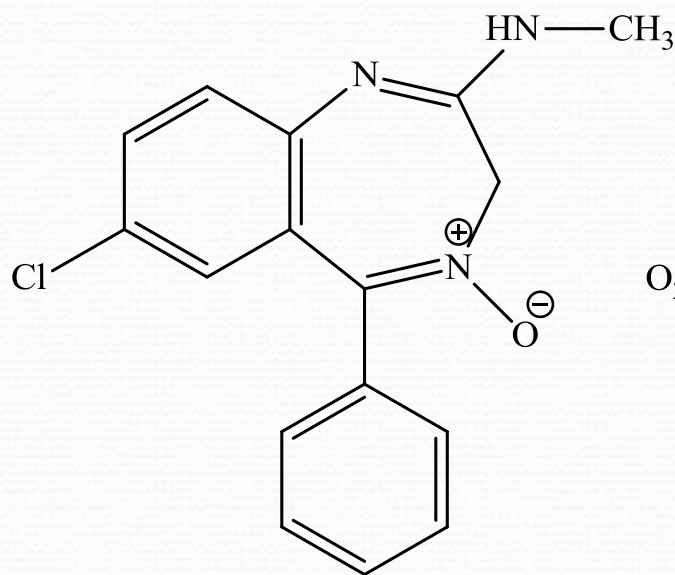


**етосуксимид**

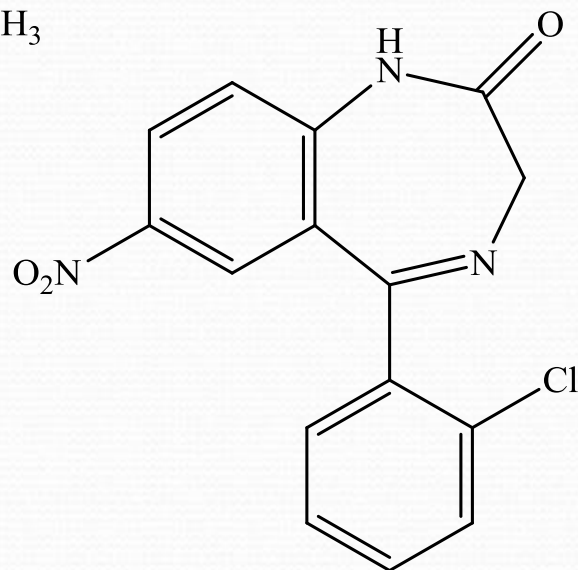


# 1,4- бензодиазепини

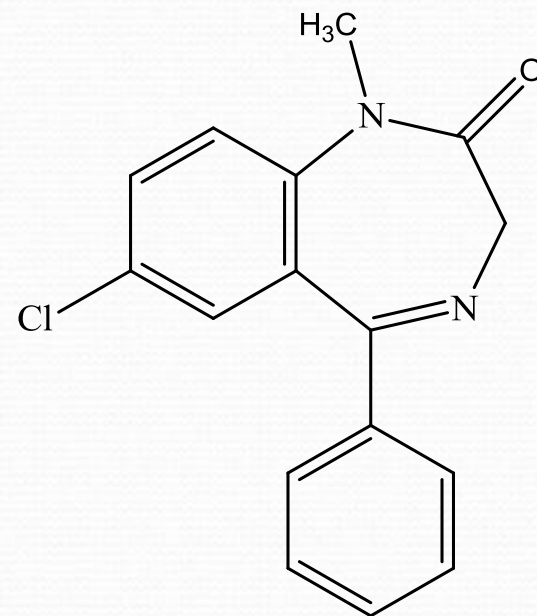
- Активни су 7-хлоро деривати бензодиазепина и 7-нитро и 7-хлоро деривати бензодиазепин-2-она.



**хлордiazепоксид**

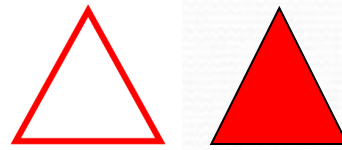


**клоназепам**



**дiazепам**

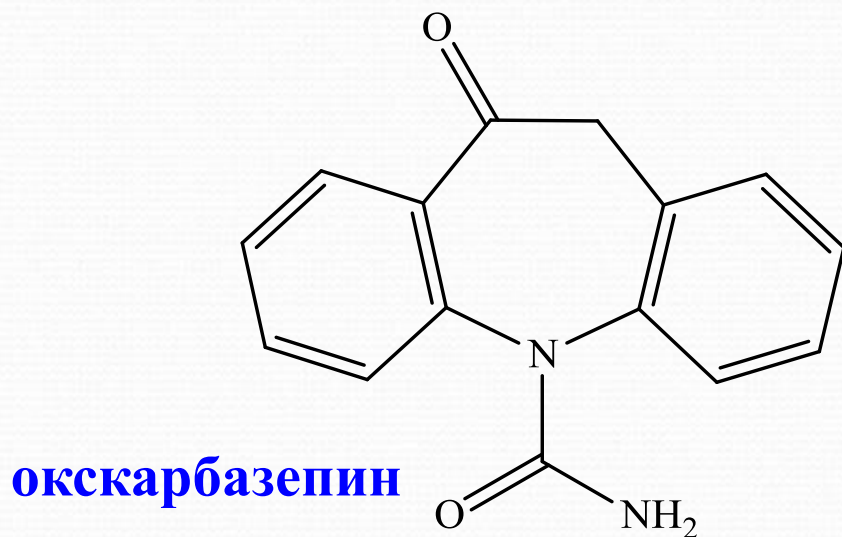
# 1,4- бензодиазепини



- Бензодиазепини олакшавају дејство ГАВА, тако што повећавају учесталост отварања хлорног канала.
- Дيازепам се даје интравенски за прекидање *status epilepticus*
- Код већине бензодеиазепина седативни ефекат прејак
- Клоназепам важи за релативно селективни антиепилептик. Примењује се орално за лечење апсанса а ефикасан је и у лечењу миоклоничких напада.

# Деривати дибензоазепина

- Деривати трициклических антидепресива
- Антиепилептици широког спектра
- „*use dependent blockade*” канала за натријум и делимична блокада дејства глутамата на NMDA рецепторе
- Озбиљна нежељена дејства!



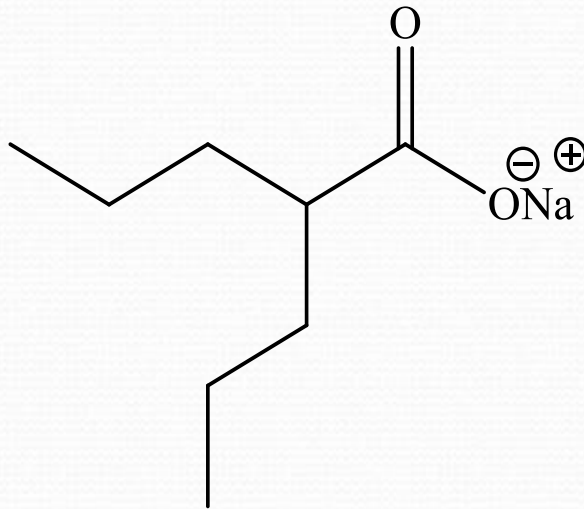


# окскарбазепина

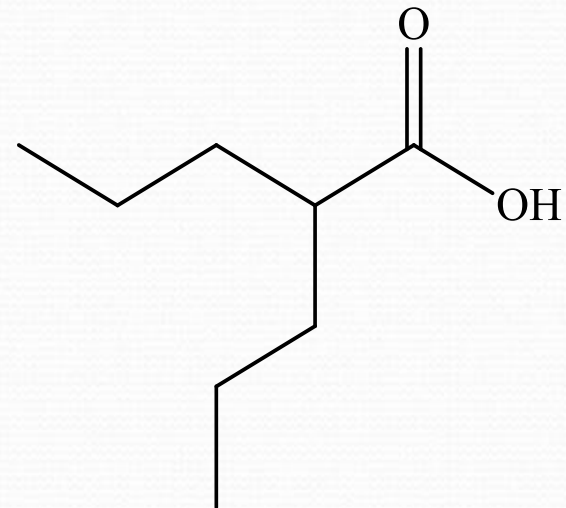


# Валпроична киселина

- Дипропилсирћетна киселина и њене соли, Na-валпроат
- Најшири спектар дејства!
- Вишеструки механизам деловања!
- Инхибира метаболизам многих антиепилептика!
- Нежељена дејства....

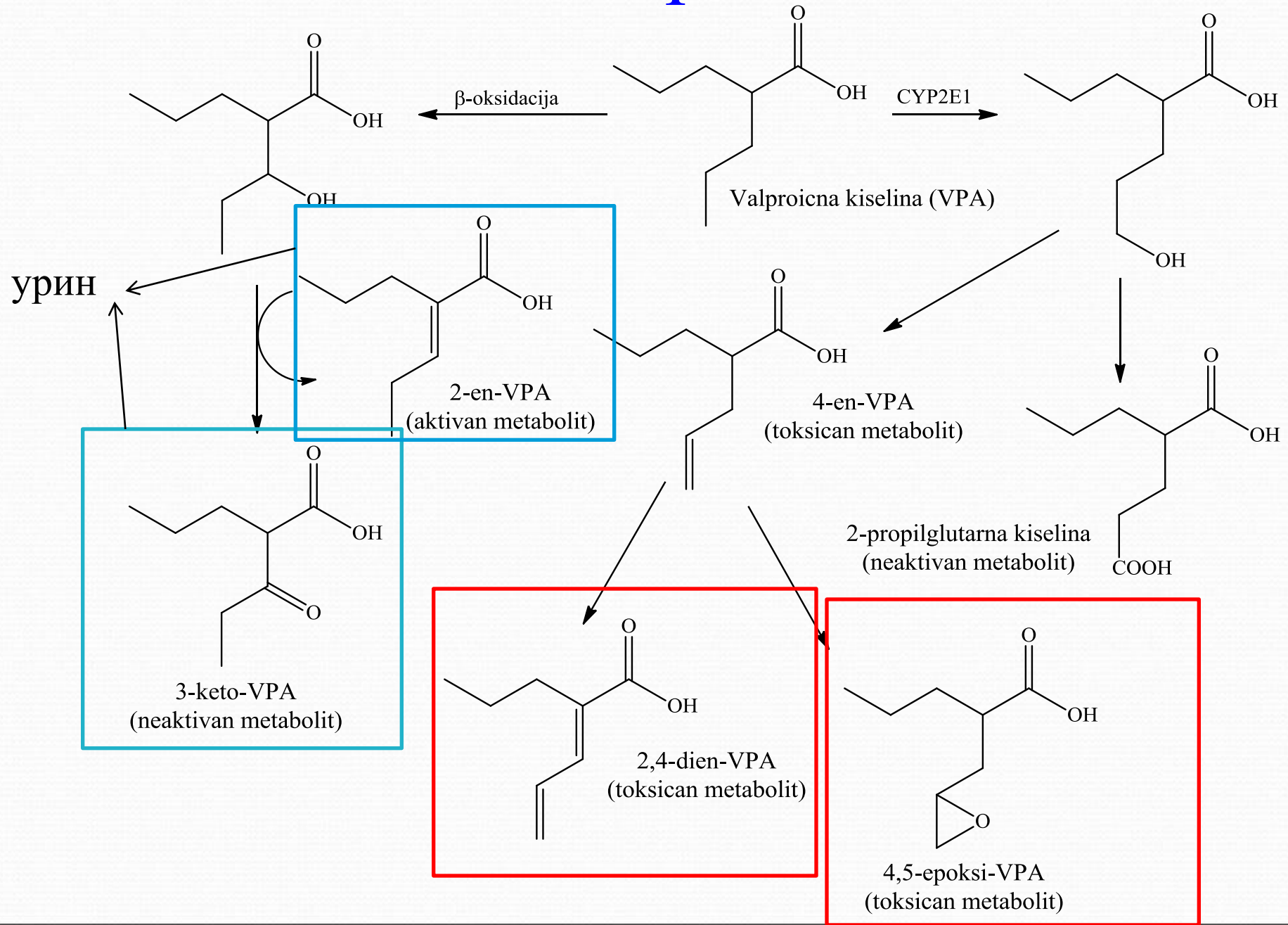


Na-валпроат



Валпроинска киселина

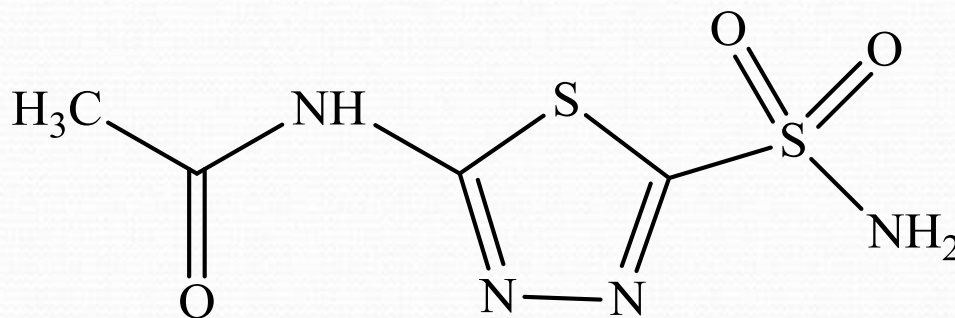
# Метаболизам валпроичне киселине



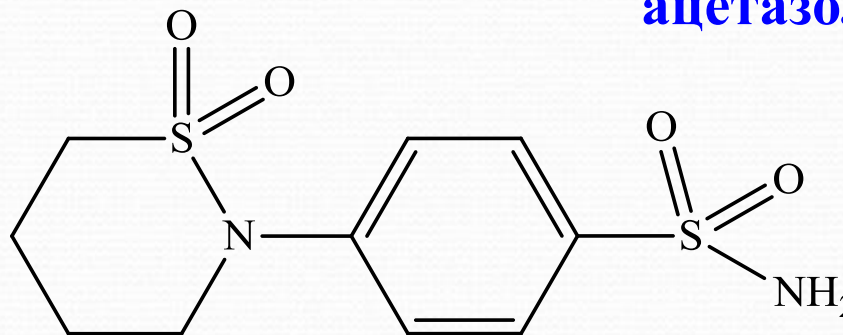


# Деривати сулфонамида

- Антибиотици (дихидроптероат синтетаза), диуретици (инхибиција карбоанхидразе), целекоксиб, пробенецид, инхибитори протеазе, антиконвулзиви
- Старији: ацетазоламид и султиам, новији: зонисамид.



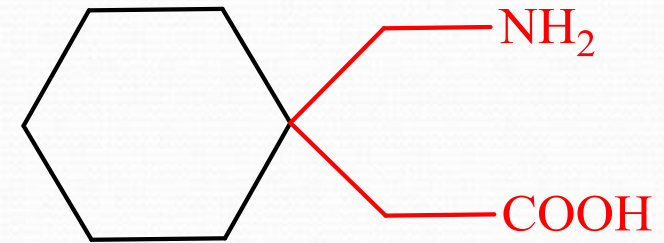
**ацетазоламид**



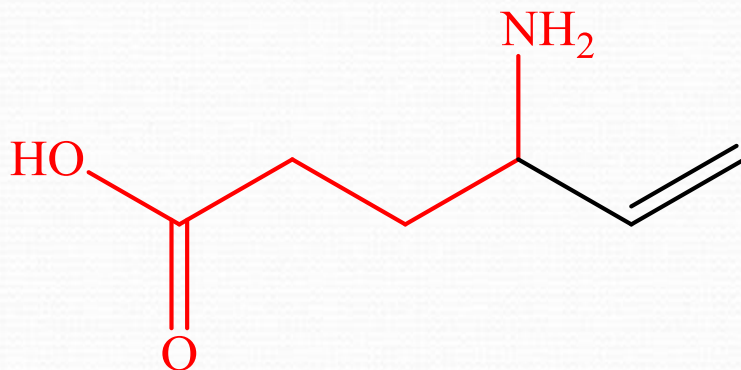
**султиам**

# Габапентин и вигабатрин

- Габапентин - аналог GABA
- Примењује се заједно са блокаторима  $\text{Na}^+$  канала у контроли парцијалних епилепсија.
- Везује се за  $\alpha 2$ - $\delta$  подјединицу волтаж-зависних  $\text{Ca}^{2+}$  и утиче на повећано ослобађање GABA из пресинаптичких завршетака.



**габапентин**



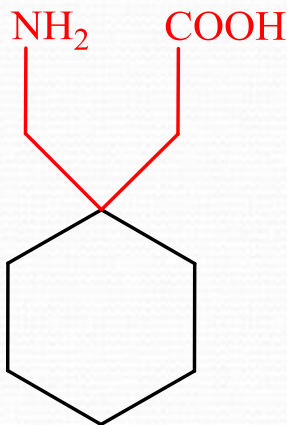
**вигабатрин**

Вигабатрин иререверзибилно инхибира GABA-трансаминазу.

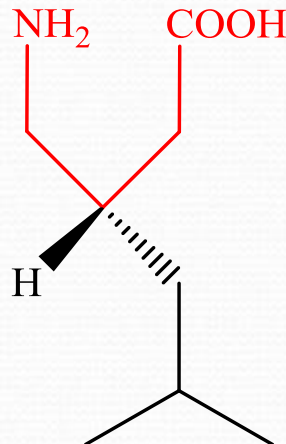
Користи се само као допунски лек, доводи до појаве **дефекта у видном пољу**.

# Прегабалин

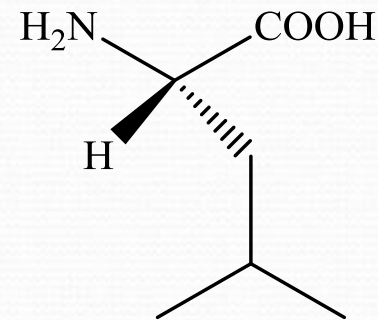
- Дериват габапентина
- Везује се повећаним афинитетом за  $\alpha 2\text{-}\delta$  подјединицу волтаж-зависних  $\text{Ca}^{2+}$  канала
- Због структурне сличности са *L*-леуцином супстрат за *LAT* (*L-neutral amino acid transporter*)
- Контрола парцијалних напада, неуралгија, неуропатски бол, генерализовани анксиозни поремећај



габапентин



прегабалин

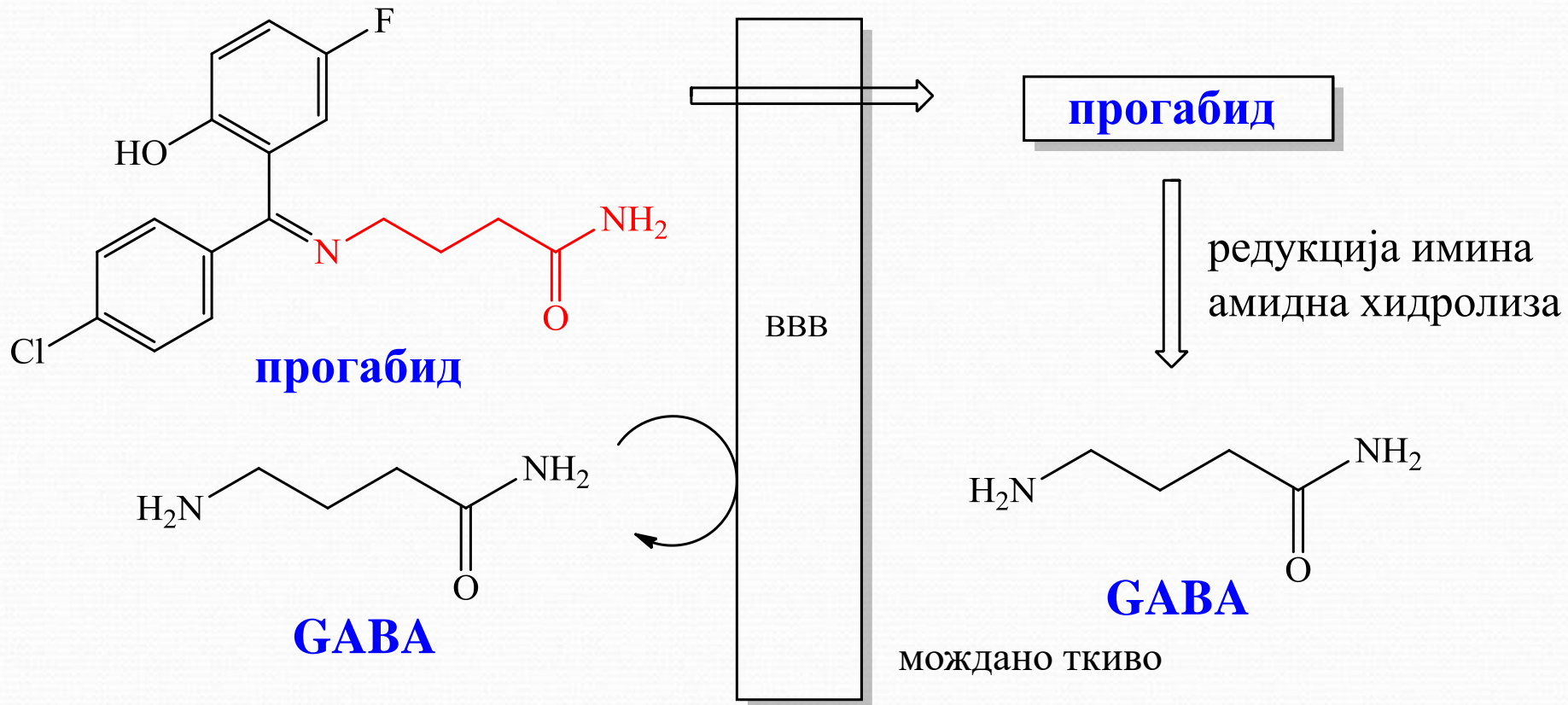


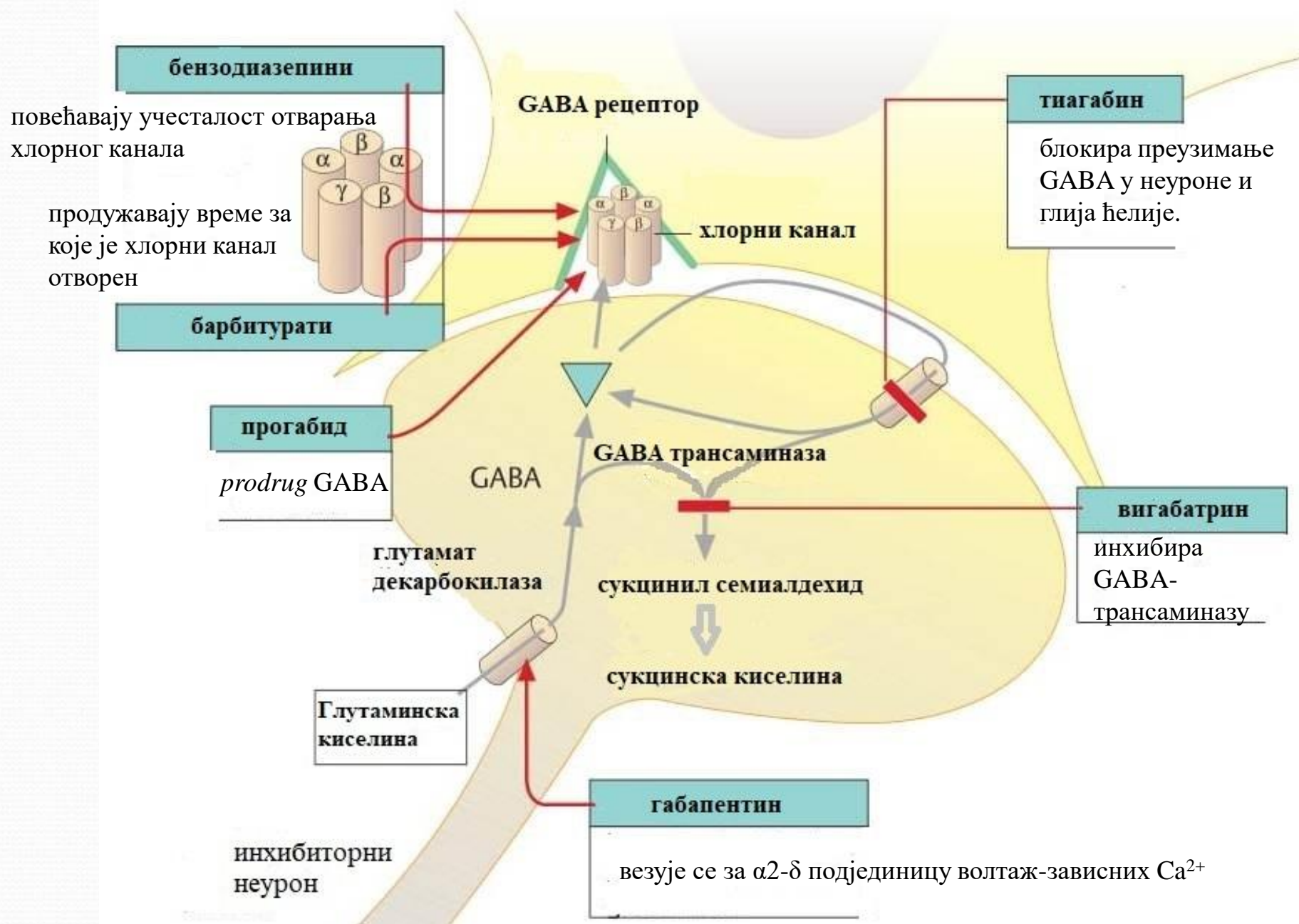
*L*-леуцин



# Прогабид

- аналог и *prodrug* GABA
- агониста GABA<sub>A</sub> и GABA<sub>B</sub>

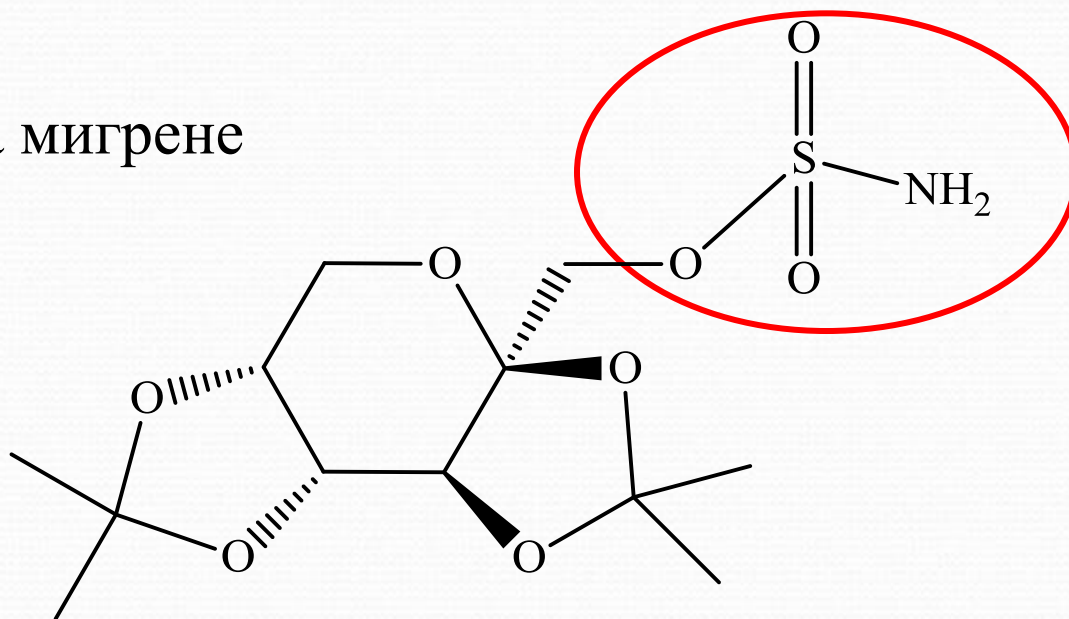




# Новији антиепилептици

## Топирамат

- Топирамат блокира канале за  $\text{Na}^+$ , потенцира дејство GABA преко  $\text{GABA}_A$  рецептора
- Ефикасна монотерапија парцијалних и генерализованих тоничко-клоничких напада
- Профилакса мигрене

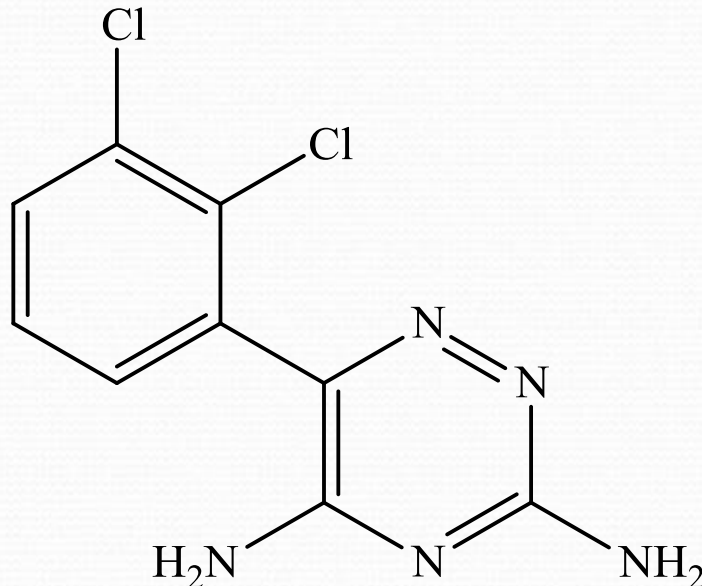




# Новији антиепилептици

## Ламотригин

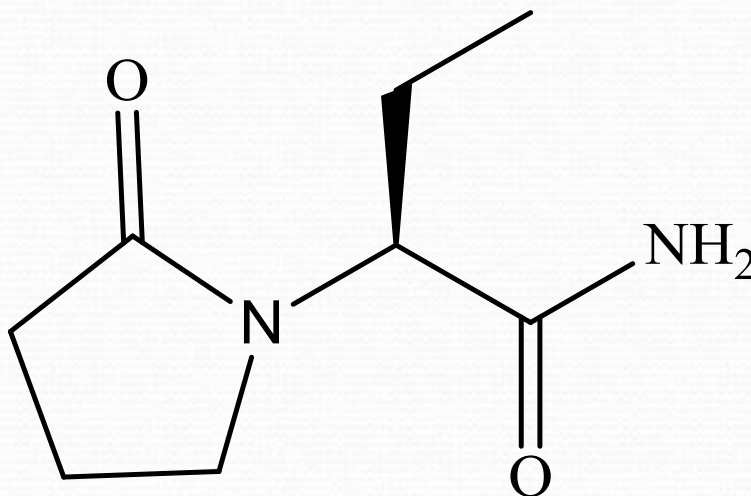
- Дериват 3,5-диаминотриазина.
- Селективан, блокира  $\text{Na}^+$  канале само на неуронима који користе глутамат и аспартат.
- Може да спречи парцијалне и генерализоване нападе.
- Специфично нежељено дејство: синдром сличан грипу.



# Новији антиепилептици

## Леветирацетам

- Леветирацетам се везује за SV2A у синаптичким везикулама и отежава процес егзоцитозе глутамата.
- Користи се као монотерапија или у комбинацији за лечење парцијалних епилептичких напада са и без генерализације.



# Новији антиепилептици

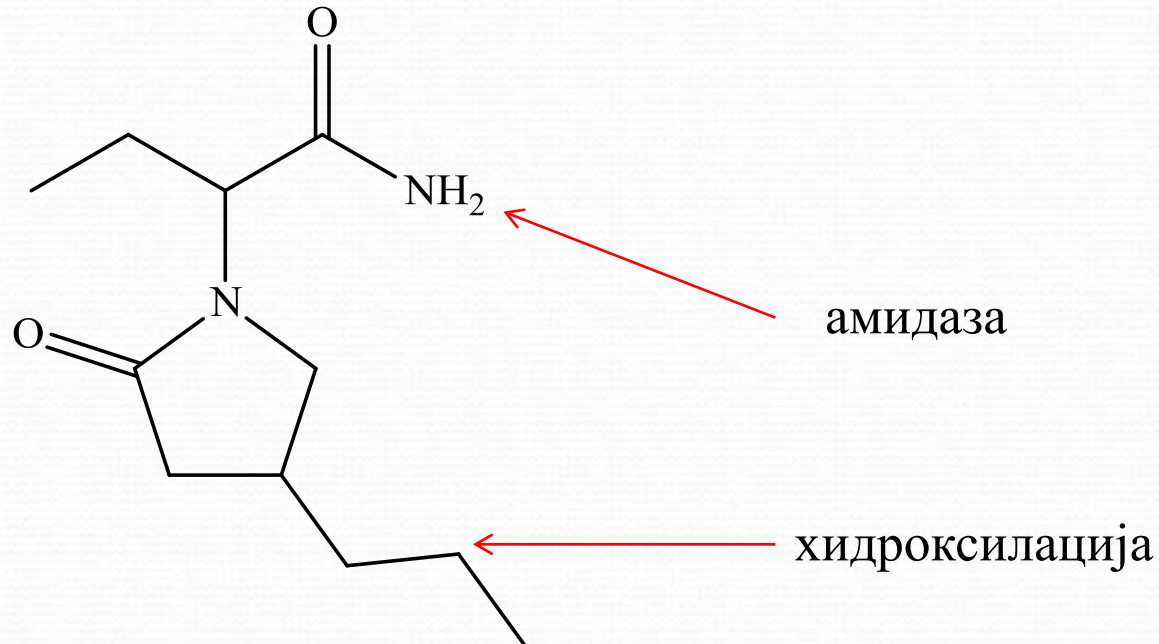
## Бриварацетам

- аналог леветирацетам (рацетама)
- исти механизам дејства, 20 x већи афинитет
- Лечење парцијалних напада са или без генерализације

Неактивни метаболити:

- BRV-OH
- BRV-AC
- BRV-OHAC

**бриварацетам**

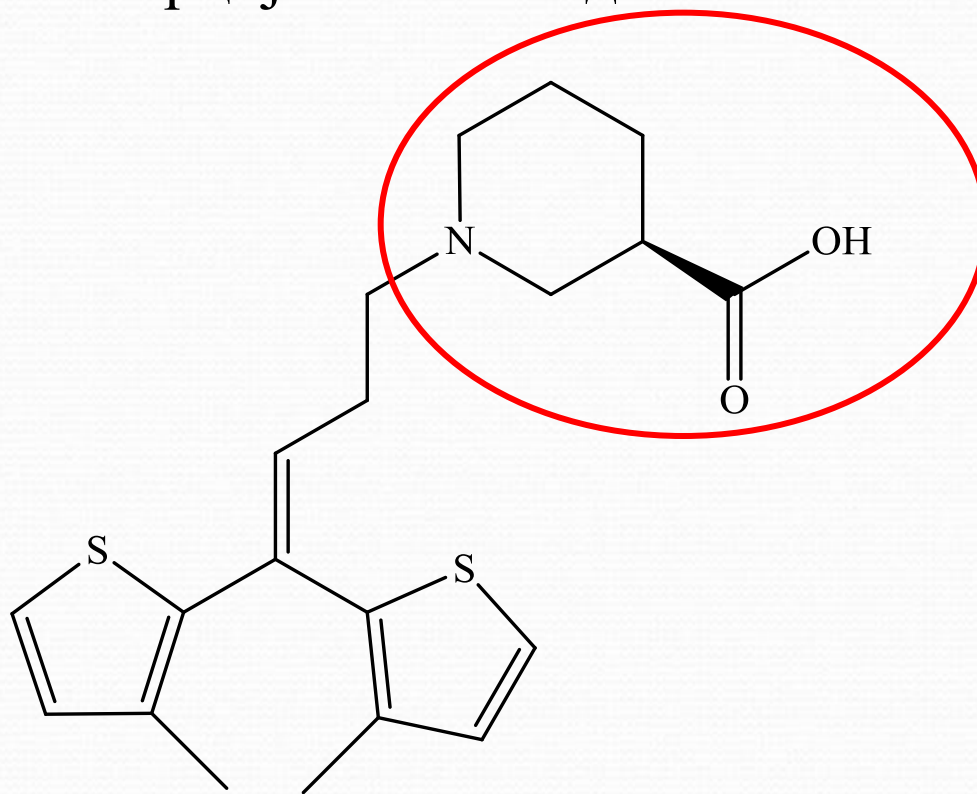




# Новији антиепилептици

## Тиагабин

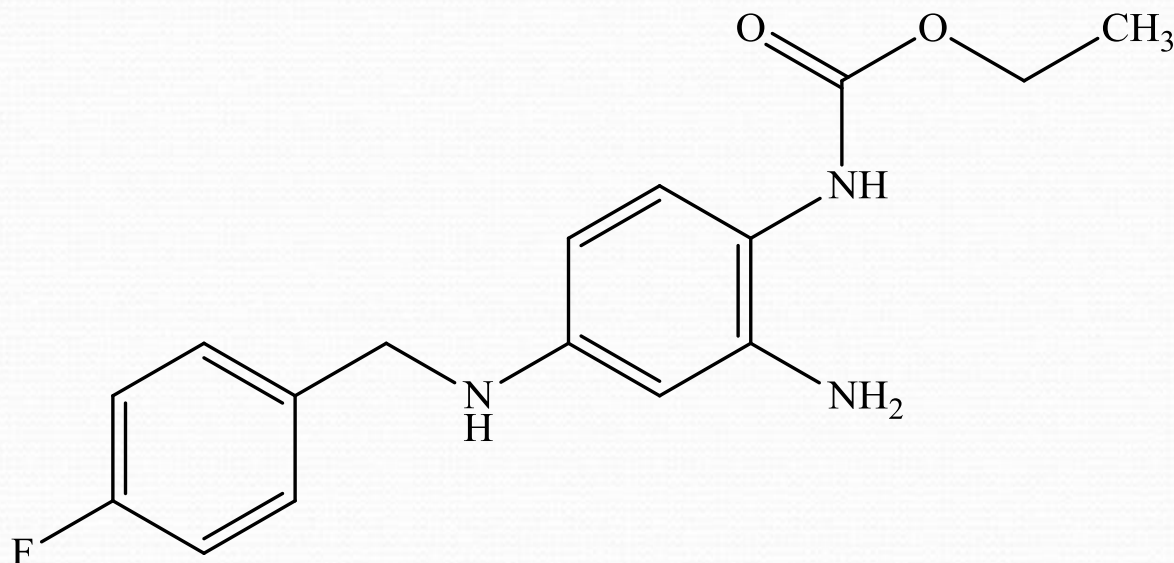
- Тиагабин блокира преузимање GABA у неуроне и глија ћелије.
- Користи се за лечење парцијалних напада.



# Новији антиепилептици

## Езогабин (ретигабин)

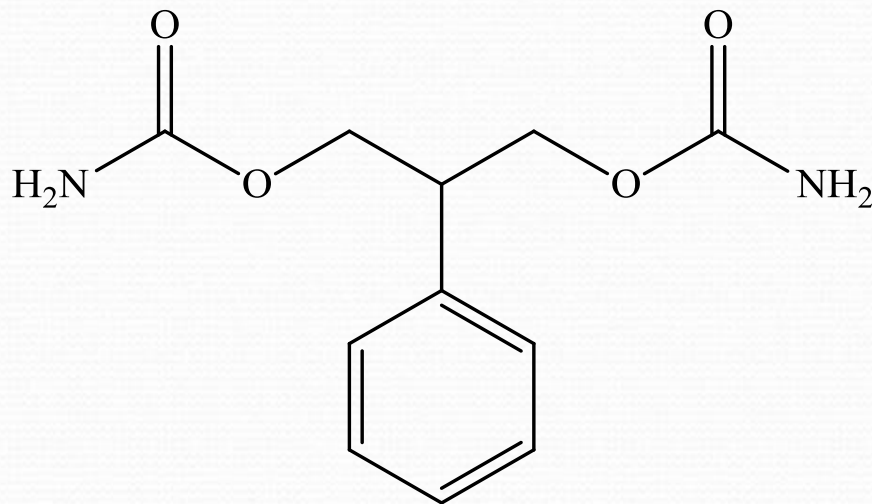
- Отвара канале за  $K^+$  доводећи до хиперполаризације мембране.
- Ефикасан је у лечењу парцијалних епилепсија са или без генерализације.



# Новији антиепилептици

## Фелбамат

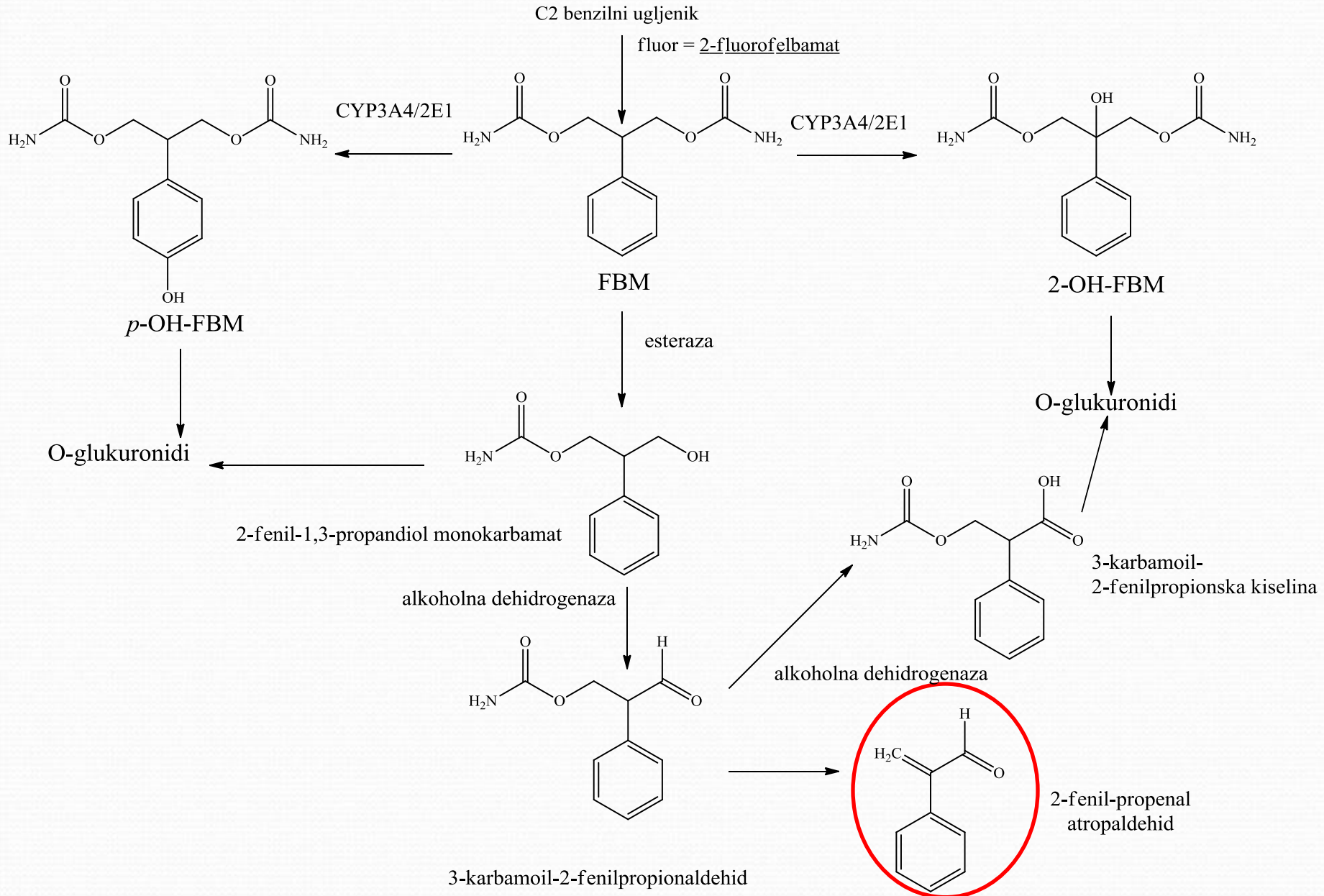
- Инхибира *NMDA* рецепторе, намењен је за најрезистентније облике епилепсије
- Карбаматни естар 2-фенил-1,3-пропандиола
- Тешка нежељена дејства (хепатитис и апластична анемија)!



Фелбамат



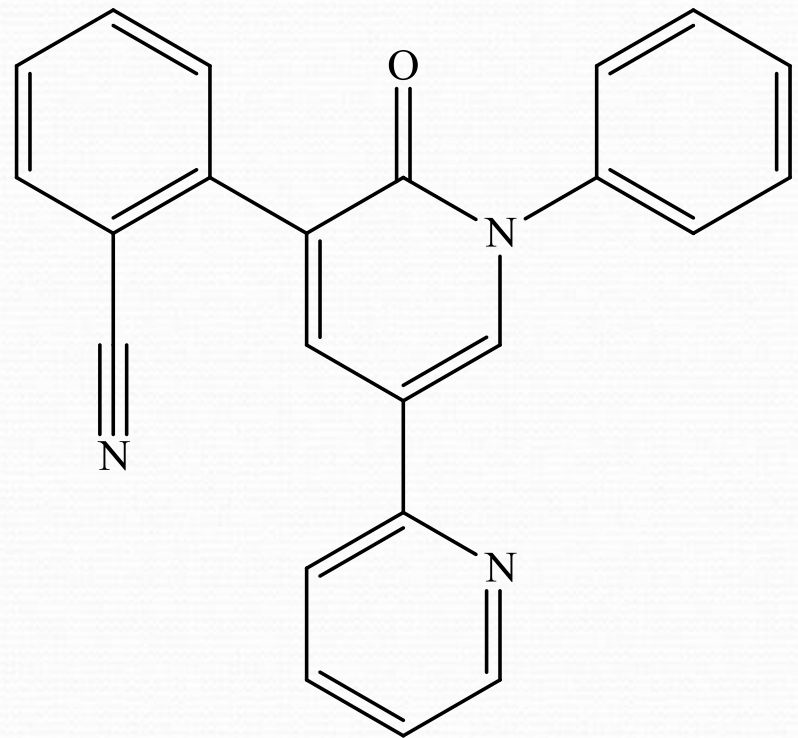
# Метаболизам фелбамата



# Новији антиепилептици

## Перампанел

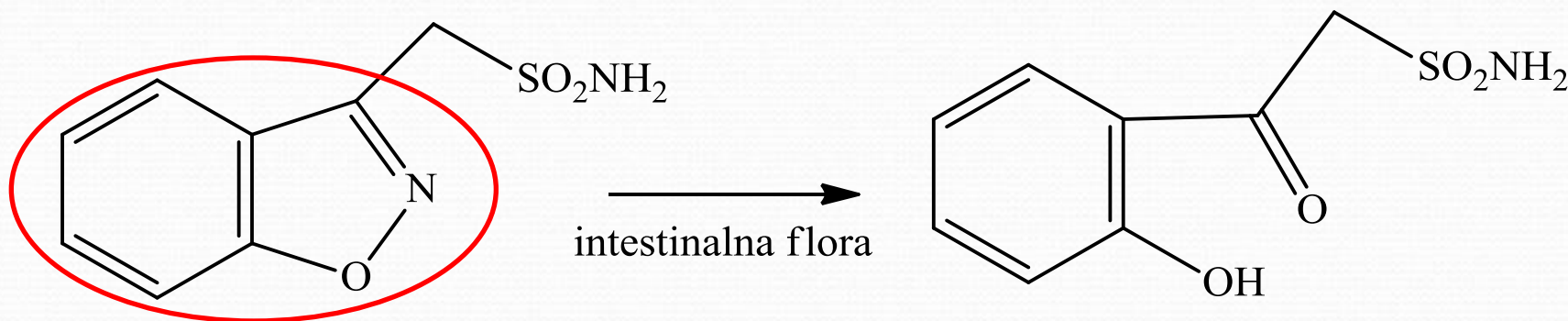
- Блокира АМРА рецепторе за глутамат
- За парцијалне и генерализоване епилепсије
- Бипиридинско језгро



# Новији антиепилептици

## Зонисамид

- Вишеструки механизам дејства: блокада канала за  $\text{Na}^+$  и Т тип  $\text{Ca}^{2+}$  инхибиција карбоанхидразе
- Додатна терапија за тешке облике парцијалних напада код млађих особа
- Ефикасан у лечењу гојазности, профилакса мигрене
- Метаболише се углавном посредством интестиналне флоре

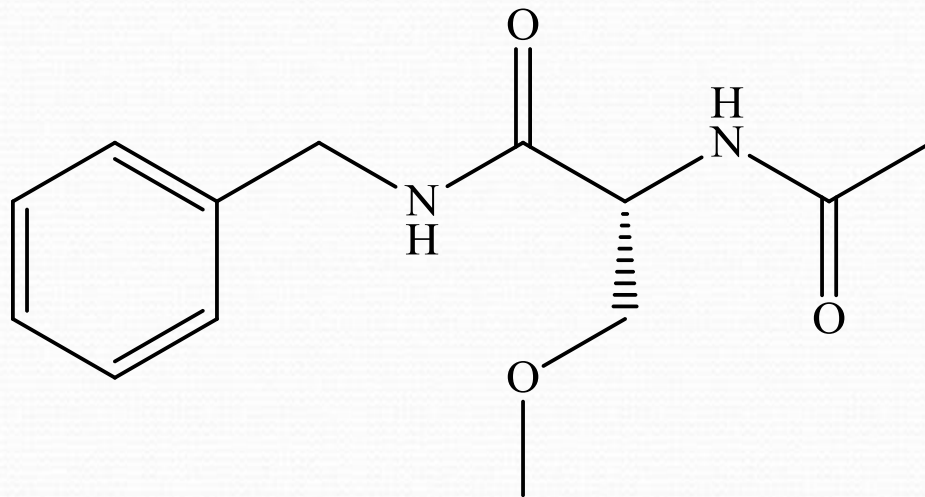




# Новији антиепилептици

## Лакосамид

- Модулира натријумске канале тако да убрзава њихово затварање
- Додатна терапија парцијалних епилепсија
- Мање токсичан од зонисамида



# *Status epilepticus*

- *Status epilepticus*
- За прекидање се користе **диазепам** или **лоразепам** *i.v.*
- Може се прекинути ректалном применом микроклизме са **диазепамом** или применом **мидазолама** у гингиво-булбусни сулкус.
- >30 минута - **фенитоин**, **фосфенитоин** или **фенобарбитон** *i.v.* уз ЕКГ мониторинг.
- Након 60 минута пацијента треба увести у ошту анестезију применом **мидазолама**, **тиопентон** **натријума** или **пропофола**.

# Избор антиепилептика

	Парцијални напади	Генетализовани напади			
		Тоничко-Клонички	Апсанс	Миоклонички	Атоничко/Клонички
Први избор	Карбамазепин Фенитоин	Карбамазепин Фенитоин Валпроат	Етосуксимид Валпроат	Валпроат Клоназепам	Валпроат
Други избор	Валпроат Фенобарбитон Топирамат Ламотригин Вигабатрин Габапентин	Фенобарбитон Ламотригин Топирамат	Клоназепам Ламотригин Топирамат	Фенобарбитон Ламотригин Топирамат	Клоназепам Нитразепам Ламотригин Топирамат



# Остале индикације за антиепилептике

- Биполарни афективни поремећај (валпроат, карбамазепин, фенитоин, габапентин)
- Неуропатски бол (габапентин)
- Постхерпетични бол (карбамазепин, габапентин)
- Фибромиалгија (прегабалин)
- Висинска болест (ацетазоламид)
- Тригеминална неуралгија (карбамазепин)
- Превенција мигрене (топирамат, валпроат)