



# Artery Academy

Done By Mariam Yacoub

# Antiseizure Drugs

Pharmacology II

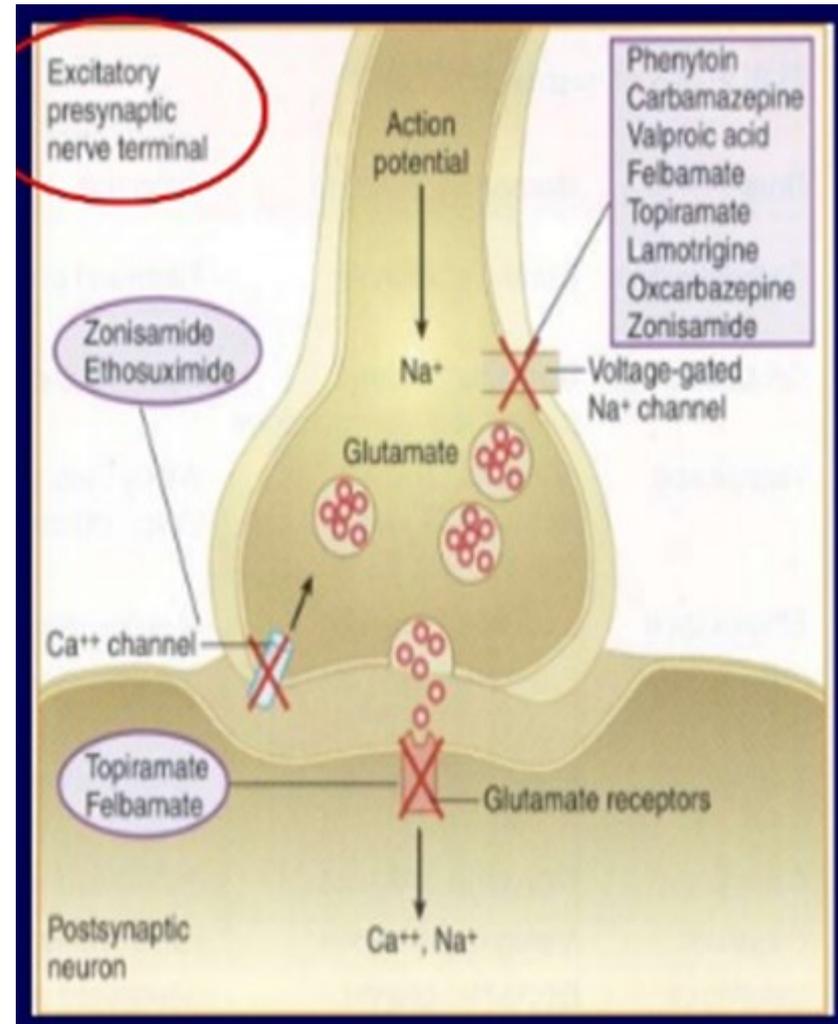
Dr. Heba Khader

يلا نكمل ال mechanism إلي بلشنا فيهم المرة الماضية

# MOA of antiepileptic drugs

## C. Inhibition of **Glutamate** transmission

- Although **phenobarbital** acts on both sodium channels and GABA-chloride channels, it also acts as an antagonist at some glutamate receptors.
- **Felbamate** blocks glutamate receptors.
- **Topiramate** blocks sodium channels and potentiates the actions of GABA and also block glutamate receptors.



حكيانا عن ال **Glutamate** هو أشهر **Excitatory neurotransmitter** بحيث إنه وقت يرتبط ال **Glutamate** بال **receptor** تبعه رح يدخلوا أيونات الصوديوم والكالسيوم لداخل الخلية ويعملوا **excitation** ف هون هاي الأدوية بترتبط على ال **Glutamate receptors** زي كأنها عملت **competition** مع **Glutamate** ف بالتالي رح يقل ال **Glutamate Neurotransmitter** وبقل ال **Excitatory signal**

سبق وحكيانا عن ال **Phenobarbital** إنه يشتغل على **sodium channels** و **GABA** **chloride channels** - وبنفس الوقت يشتغل **antagonist** لل **glutamate receptors** ف بالتالي مفيد بهاي الحالة وبشتغل بهاي الطريقة

بخصوص ال **Felbamate** بعمل بلوك لهاي ال **receptors** يعني اشتغل دايركت عال **receptors** وأخر شي **Topiramate** بعمل بلوك لقنوات الصوديوم وبلوك لل **glutamate receptors**

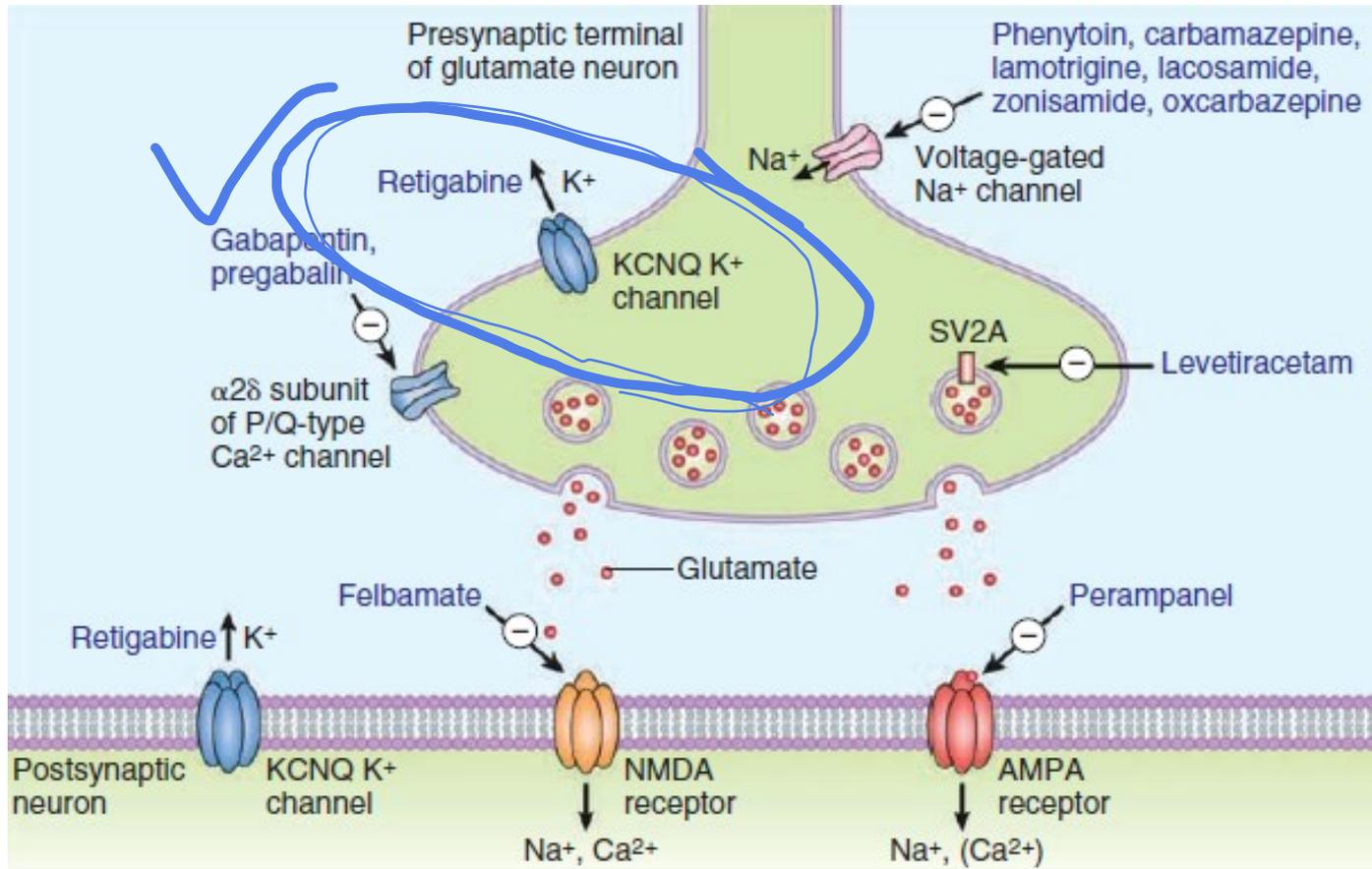
# MOA of antiepileptic drugs

بدنا نفتح قنوات الكالسيوم لأنه سبق وحكينا إنه إلها **depressant effects** على ال **CNS**

البوتاسيوم شانيل موجودة بال **presynaptic neuron** و **postsynaptic neuron** رح يرتبط فيها

**D. Opening of K<sup>+</sup> channels** **Retigabine** وبطلع أيونات بوتاسيوم للخارج وبعمل **inhibitory effects**

- **Retigabine** (US Adopted Name: **ezogabine**), a potassium channel opener



# MOA of antiepileptic drugs

## D. Opening of **K+** channels

- **Retigabine** (US Adopted Name: **ezogabine**), a potassium channel opener,
- Retigabine is an **allosteric opener of KCNQ2-5 (Kv7.2-Kv7.5)** voltage-gated potassium channels, which are localized, in part, in axons and nerve terminals. Opening KCNQ potassium channels in **presynaptic terminals inhibits the release of various neurotransmitters**, including glutamate, which may be responsible for the seizure protection.
- Because **retigabine causes pigment discoloration of the retina and skin** and because of its ophthalmologic adverse reactions, its use is limited to those who have failed to respond to other agents (third-line treatment for focal seizures).

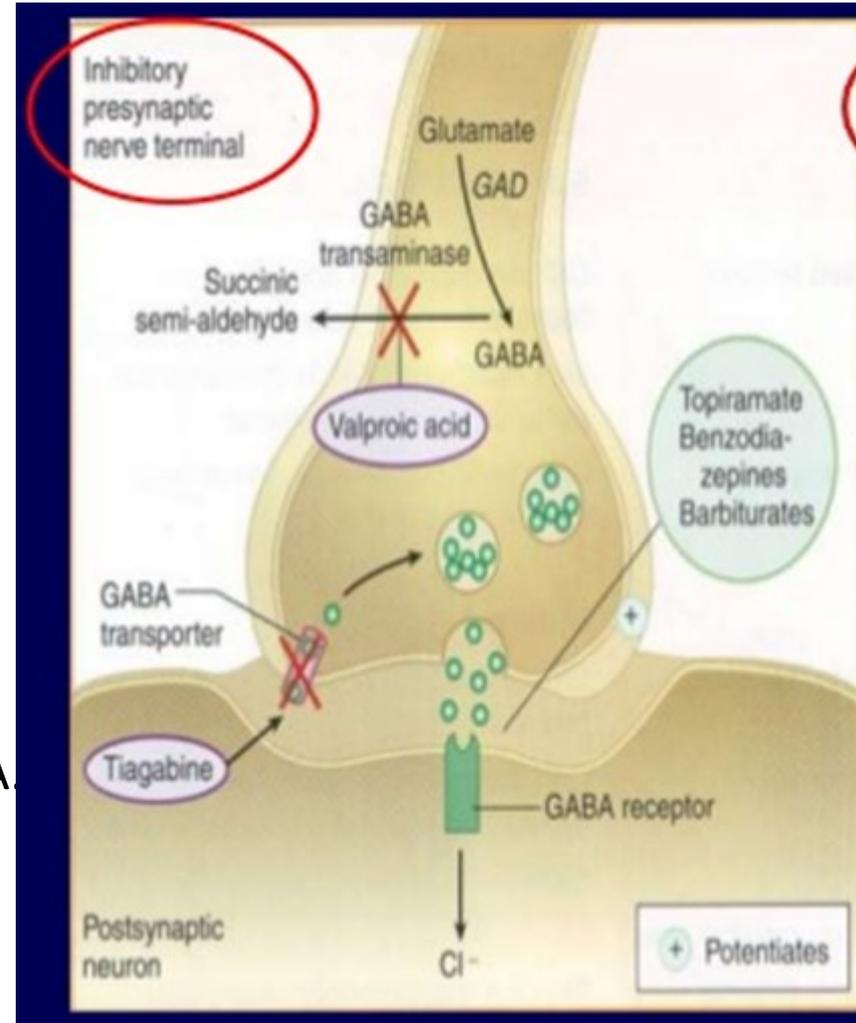
كله حكيناه السلايد الماضي بس الشئ الجديد إنه وجدوا إنه هالدوا بعمل **pigment discoloration** بقرنية العين والبشرة ف بسبب السايدي إيفيكت الخطير هاد خلى استخدامنا إله محدود بس برجعله في حال ما كان في استجابة للمريض للأدوية الثانية (**third line treatment for focal seizures**) يعني الخيار الثالث بعلاج هاي ال **seizures**

# MOA of antiepileptic drugs

## E. GABA-Related Targets

- **Benzodiazepines, phenobarbital** and other barbiturates enhance the **inhibitory actions of GABA** by increasing **Cl<sup>-</sup> ion channel opening**.
- **Vigabatrin** irreversibly **inactivate GABA aminotransaminase** (GABA-T), an important enzyme in the termination of action of GABA.
- **Tiagabine** **inhibits a GABA transporter** (GAT-1) in neurons and glia prolonging the action of the neurotransmitter GABA.

ما تنسوا إنه الجابا هي أشهر **inhibitory** وهالشى بدنا إياه لهيك  
بدنا نعزز وجودها ونقل الميتابوليزم إلها لحتى نحافظ على  
وجودها قدر الإمكان  
لأنه بهمني بال **seizures** شو ؟ ال **inhibitory effects**



بهاد الجروب رح نحكي عن الأدوية إلّي مجرد ما ترتبط بال GABA رح تحفز ال  
release لأيونات الكلورايد لجوا الخلية ف بعمل Hyperpolarization  
وهاي الأدوية هي Benzodiazepines, Phenobarbital, other barbiturates  
هدول اشتغلوا على ال GABA receptors .

دوا Vigabatrin بعمل تثبيط للإنزيم المسؤول عن GABA metabolism بشكل  
irreversible وهو يُعتبر إنزيم مهم بأنه ينهي الأكشن تبع الجابا  
اسمه GABA aminotransaminase .

بالنسبة لل Tiagabine ح يثبط ال receptor نفسه تبع الجابا GAT-1 ف بالتالي رح  
يزيد وجود الجابا بال synapse زي كإني عملتها re-up take

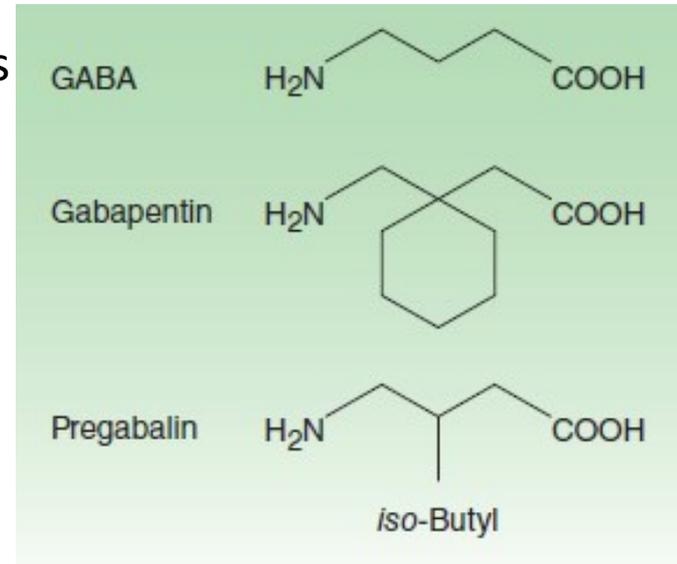
ف هيك بكون شملت ثلاث عمليات:

- 1) enhance the inhibitory action of GABA receptors
- 2) inhibition for GABA metabolism
- 3) inhibition for GABA re-up take

# MOA of antiepileptic drugs

لا تعملوا سكيب عن الرسمة او كك

- **Gabapentin** and **pregabalin**, known as “gabapentinoids,” are amino acid-like molecules that were originally synthesized as analogs of GABA but are now known not to act through GABA mechanisms.
- Rather, they bind avidly to  **$\alpha 2\delta$** , a protein that serves as an auxiliary subunit of **voltage-gated calcium channels** but may also have other functions.
- The precise way in which binding of gabapentinoids to  $\alpha 2\delta$  protects against seizures is not known but may relate to a **decrease in glutamate release** at excitatory synapses.



رح نحكي عن مجموعة ال gabapentinoids وهم عبارة عن Gabapentin and pregabalin في باسمهم چابا لأنهم بشبهوا الچابا بس مش معروف شو شغلهم أو تأثيرهم على الچابا لكن بشتغلوا على ال Glutamate بس مش بشكل مباشر عال receptor تبعه، كيف يعني ؟

يعني أول شي يرتبطوا ببروتين رح احط عليه هايلايت بالسلاميد ارتباط شديد ، وهاد البروتين يُعتبر مساعد لقنوات الكالسيوم ف نتيجة هاد الإرتباط رح يحمي من ال seizures عن طريق تقليل إفراز ال Glutamate ف بكون قلت من تأثيره ال excitation

من الأمثلة عليهم أسماء تجارية هو:

للحكمة Gabapentin: Gabatrex

بحتاج وصفة عادية

للصباغ Pregabalin: lyrica

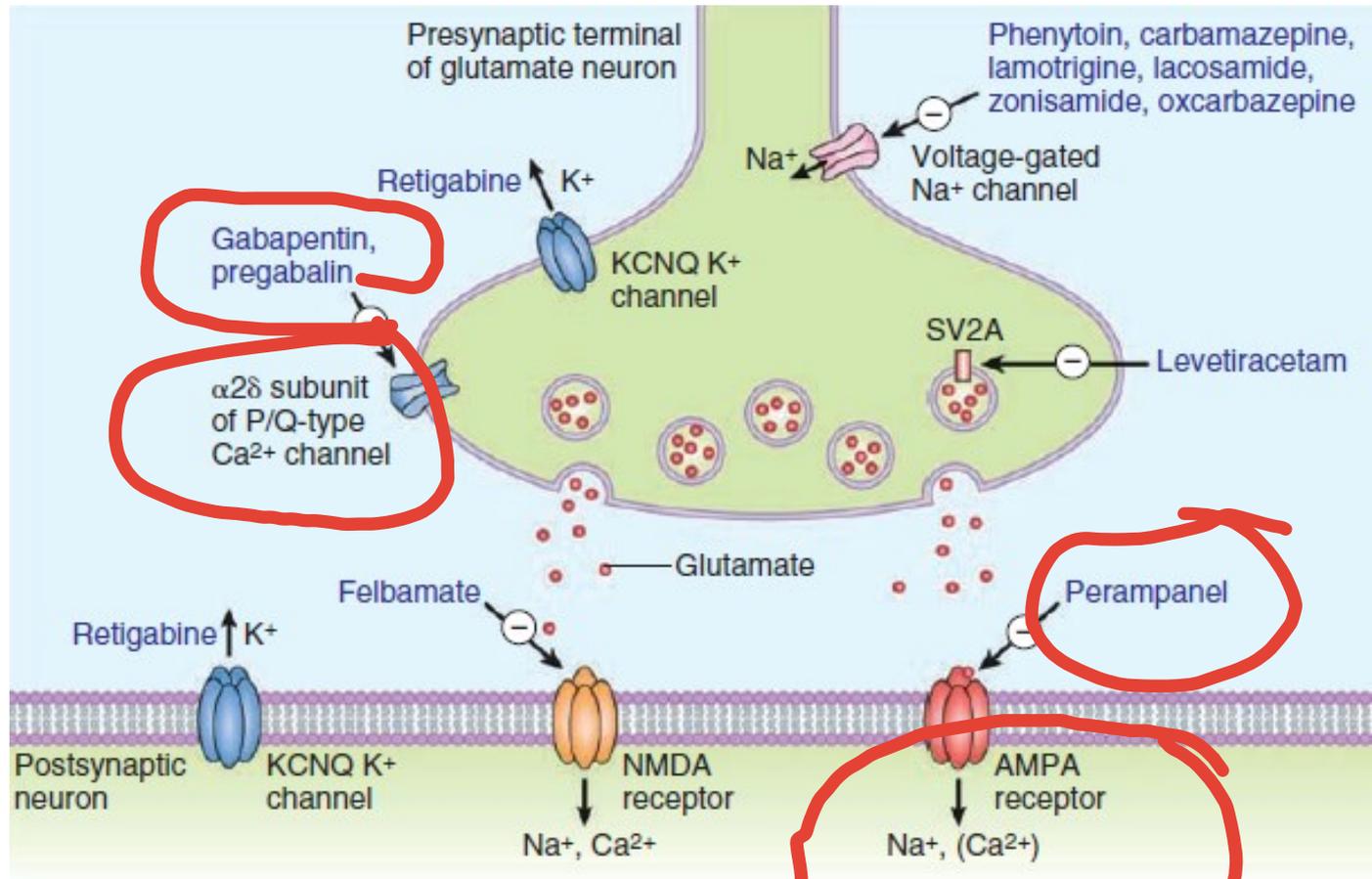
هاد بده وصفة حمرا ومسموح للصيديات تطلب عدد معين منه بس مع اسم الصيدلاني المسؤول وختم

الصيدلية ومليون قصة تانية

طبعا الوصفات هاي بتضل بالصيدلية حتى بعد ما تصرفها

# MOA of antiepileptic drugs

- **Gabapentin and pregabalin**



**TABLE 24–2** Molecular targets of antiseizure drugs.

Molecular Target	Antiseizure Drugs That Act on Target
<b>Voltage-gated ion channels</b>	
Voltage-gated sodium channels (Na <sub>v</sub> )	Phenytoin, fosphenytoin <sup>1</sup> , carbamazepine, oxcarbazepine <sup>2</sup> , eslicarbazepine acetate <sup>3</sup> , lamotrigine, lacosamide; possibly topiramate, zonisamide, rufinamide
Voltage-gated calcium channels (T-type)	Ethosuximide
Voltage-gated potassium channels (K <sub>v</sub> 7)	Retigabine (ezogabine)
<b>GABA inhibition</b>	
GABA <sub>A</sub> receptors	Phenobarbital, primidone, benzodiazepines including diazepam, lorazepam, and clonazepam; possibly topiramate, felbamate, ezogabine
GAT-1 GABA transporter	Tiagabine
GABA transaminase	Vigabatrin
<b>Synaptic release machinery</b>	
SV2A	Levetiracetam, brivaracetam
α2δ	Gabapentin, gabapentin enacarbil <sup>4</sup> , pregabalin
<b>Ionotropic glutamate receptors</b>	
AMPA receptor	Perampanel
<b>Mixed/unknown<sup>5</sup></b>	Valproate, felbamate, topiramate, zonisamide, rufinamide, adrenocorticotropin

Fosphenytoin is a prodrug for phenytoin.

Oxcarbazepine serves largely as a prodrug for licarbazepine, mainly *S*-licarbazepine.

Eslicarbazepine acetate is a prodrug for *S*-licarbazepine.

Gabapentin enacarbil is a prodrug for gabapentin.

There is no consensus as to the mechanism of valproate; felbamate, topiramate, zonisamide, and rufinamide may have actions on as yet unidentified targets in addition to those shown in the table.

Modified from Rogawski MA, Löscher W, Rho JM: Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6:a022780.

# Pharmacokinetics of Antiseizure Drugs

هاي الأدوية بكون استخدامهما لفترة طويلة ف بهمني pharmacokinetics إلها لحتى ما

أعرض المريض لمرحلة ال Toxicity

- Antiseizure drugs are commonly used for long periods of time, and consideration of their pharmacokinetic properties is important for avoiding toxicity and drug interactions.
- For some of these drugs (eg, **phenytoin**), determination of plasma levels and clearance in individual patients may be necessary for optimum therapy. ليش ال phenytoin تحديداً؟ لأنه **narrow therapeutic index** بيلش **first order** وبعدين بصير **zero order** لهيك بهمني أعرف مستواه بالبلازما
- In general, antiseizure drugs are well absorbed orally and have good bioavailability.
- Most antiseizure drugs are metabolized by hepatic enzymes. **metabolism** معظمهم بصيرلهم
- **Gabapentin, pregabalin, levetiracetam, and vigabatrin** are unusual in that they are eliminated by the kidney, largely in unchanged form. ما بصيرلهم **metabolism**
- Resistance to antiseizure drugs may involve increased expression of drug transporters at the level of the blood-brain barrier. بصير الجسم يقاوم الدوا

# Pharmacokinetics of Antiseizure Drugs

رح نفهم هالنقطة أكثر بس نبلس بالأدوية ، بتعارضوا كثير مع بعض

- **Pharmacokinetic drug interactions** are common in this drug group.
- In the presence of drugs that inhibit antiseizure drug **metabolism** or that displace anticonvulsants from plasma **protein binding** sites, plasma concentrations of the antiseizure agents may reach toxic levels.

مثلاً ال **phenytoin** يرتبط بالبلازما ، إذا المريض اخد دوا ثاني بنفس الآلية رح يصير تنافس ويزيد ال **free drug** ونوصل لمرحلة ال **toxic**

- On the other hand, drugs that **induce hepatic drug-metabolizing enzymes** (eg, **rifampin**) may result in plasma levels of the antiseizure agents that are **inadequate for seizure control**.

ادوية بتزيد الميتابوليزم لادوية الصرع ف الجسم بتخلص منها بسرعة وما رح ياخذ التأثير كامل هيك مثل دوا **rifampin**

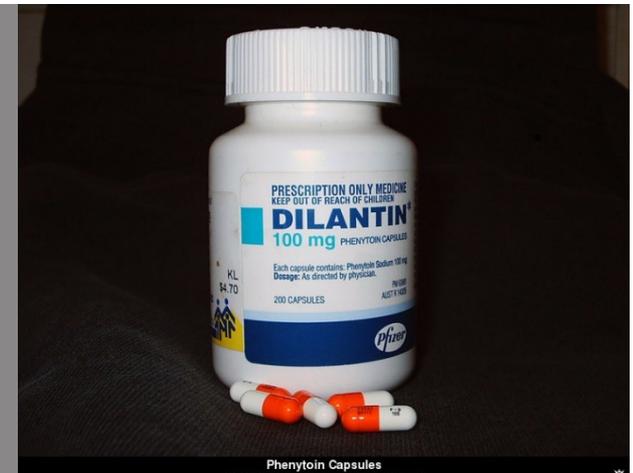
- Several antiseizure drugs are themselves capable of **inducing hepatic drug metabolism**, especially **carbamazepine** and **phenytoin**.

رح نفهمها بس نبلس بالأدوية كيف إنه أدوية الصرع نفسها قادرة تحفز عمليات الميتابوليزم لنفسها

- **Antiseizure drugs can also interact with other medications. Importantly, oral contraceptive levels may be reduced by strong inducers, resulting in failure of birth control.**

# Phenytoin and fosphenytoin

- At therapeutic concentrations, the major action of phenytoin is to block Na<sup>+</sup> channels and inhibit the generation of rapidly repetitive action potentials.
- Phenytoin is effective against partial seizures and generalized tonic-clonic seizures and for the acute treatment of status epilepticus.
- The therapeutic plasma level of phenytoin for most patients is between 10 and 20 mcg/mL.
- **Pharmacokinetics**
- Absorption of phenytoin is highly dependent on the formulation of the dosage form. Particle size and pharmaceutical additives affect both the **rate and the extent of absorption**.



ال **Phenytoin** يشتغل على إنه يعمل بلوك لقنوات الصوديوم ف بالتالي يمنع إنه يصير **action potential** بشكل متكرر وهاد بخلينا نستنتج إنه منيح بحالات ال **status epilepticus** وبرضو بستخدمه بعلاج ال **partial seizures and generalized Tonic-clonic seizures**

الجرعة العلاجية للدوا بين ١٠-٢٠ ميكروغرام/مل وهاد يعني إذا زدت ال **dose** عن ٢٠ بكون دخلت بمرحلة ال **toxic**

ال **Phenytoin** امتصاصه بختلف باختلاف ال **formulation** لهيك ما لازم نغير الدوا لأنه **narrow therapeutic index**

وطبعًا ال **particle size and pharmaceutical additives** يعني التركيبة الصيدلانية والإضافات بالتركيبة بتأثر على ال **rate and the extent of absorption**

# Phenytoin and fosphenytoin

- **Pharmacokinetics**

- Absorption after IM injection of phenytoin is unpredictable, and some drug precipitation in the muscle occurs; this route of administration is not recommended for phenytoin.

امتصاص ال phenytoin وقت أعطيه IM مش مضمونة لهيك عملنا منه

- In contrast, **fosphenytoin**, a more soluble phosphate prodrug of phenytoin, is well absorbed after IM administration (can be administered IV infusion)

- Because of sound-alike trade names, there is a risk for prescribing errors. The trade name of fosphenytoin is Cerebyx<sup>®</sup>, which is easily confused with Celebrex<sup>®</sup>, the cyclooxygenase-2 inhibitor, and Celexa<sup>®</sup>, the antidepressant.

