

## Capitolo 14

---

1. La pregabalina ha una catena laterale isobutilica simile a quella dell'aminoacido essenziale L-leucina. Questa caratteristica strutturale la rende capace di legare i trasportatori per gli aminoacidi neutri durante l'assorbimento GI e nel passaggio della barriera ematoencefalica e pertanto ha una maggiore biodisponibilità rispetto alla gabapentina.
2. Una carenza in SSADH causa un accumulo di SSA che è ridotto da alcol deidrogenasi non selettive in una sostanza neuroattiva, l'acido  $\gamma$ -idrossibutirrico, capace può indurre convulsioni.
3. L'inserimento di un atomo di fluoro (elettronegativo) al carbonio C-2 dell'acido valproico ne blocca il metabolismo mediante  $\beta$ -ossidazione e quindi previene la formazione del metabolita tossico (E)-2,4-diene-VPA dal 4-ene-VPA. Ciò succede in quanto il legame C-F è molto forte, e quindi l'estrazione di F non è possibile. L'effetto induttivo del fluoro può anche ritardare la formazione del 4,5-epossi-VPA, l'altro possibile metabolita tossico del VPA.
4. La valrocemide non ha attività inibitoria nei confronti dell'epossido idrolasi in quanto subisce, contrariamente a quanto atteso, idrolisi a valproil glicina piuttosto che a VPA e glicina. La molecola di partenza è probabilmente troppo grossa per entrare nel sito di legame del VPA nell'enzima, e quindi non produce alcuna inibizione dell'attività enzimatica. La valrocemide inoltre manca della teratogenicità di VPA, perché non è un substrato dei CYP a concentrazioni cliniche.
5. Il valproato è un potente inibitore dell'epossido idrolasi e dell'UDP-glucuronil trasferasi (l'enzima necessario per la glucuronazione di molti farmaci). L'inibizione dell'epossido idrolasi da parte del valproato prolunga l'emivita biologica degli intermedi arenossido, e quindi aumenta la tossicità idiosincratca indotta dalla fenitoina. Inoltre, aumenta la formazione dei metaboliti catecolici derivanti dagli intermedi p-HPPH o m-HPPH che non sono più convertiti nei corrispondenti O-glucuronidi. Quindi è prevedibile un aumento del rischio di epatotossicità e di tossicità idiosincratice nel caso in cui i livelli di catecolo superino la capacità detossificante delle COMT nel fegato e nei reni (elevati livelli di catecolo si traducono in alte concentrazioni del metabolita reattivo o-chinonico). Idue possibili metaboliti reattivi sono pertanto l'arenossido e l'o-chinone mostrati in Figura 14.6.
6. La reazione idiosincratca agli AED aromatici è causata dalla formazione di apteni per alchilazione delle proteine cellulari da parte degli intermedi arenossido o o-chinonici. Tali apteni portano alla formazione di anticorpi dopo la prima esposizione. Fenitoina, fosfenitoina, fenobarbital e primidone sono tutti AED aromatici con anelli aromatici simili; quindi sono tutti riconosciuti dagli anticorpi durante le esposizioni successive, dando quindi reazioni di cross-ipersensibilità.
7. In presenza di un inibitore specifico per CYP3A4, come il ketoconazolo, la normale conversione metabolica da CBZ alla forma inattiva 10,11-CBZ-diolo è bloccata. In questa situazione, la carbamazepina è metabolizzata dal pathway metabolico secondario, catalizzato da CYP2C9 e CYP2C19, con formazione dei metaboliti tossici arenossido e o-chinone.
8. Sia la carbamazepina sia la fenitonia inducono l'UDP-glucuronil trasferasi, il maggior enzima responsabile dell'inattivazione della lamotrigina.
9. In presenza di un inibitore del CYP3A4, il felbamato (FBM) è degradato da CYP2E1 ai metaboliti idrossilati 2-OH-FBM e pOH-FBM. Quindi, l'inibizione di uno di questi citocromi avrà poco o nessun effetto sul metabolismo del felbamato. Un induttore di CYP3A4 o di CYP2E1 avrà però l'effetto di aumentare la formazione dei metaboliti idrossilati e quindi di aumentare la clearance renale del felbamato.

10. L'acido valproico è inattivato principalmente mediante  $\beta$ -ossidazione a 3-cheto-VPA. Siccome il felbamato è noto per inibire la  $\beta$ -ossidazione mitocondriale, può essere necessaria una riduzione del dosaggio di VPA per prevenire effetti collaterali dovuti a un sovradosaggio di acido valproico. È anche possibile che, in presenza di felbamato, possa essere prodotto più 4,5-epossi-VPA attraverso l'ossidazione microsomiale catalizzata dei citocromi CYP.

