

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR **(Antikonvülsan İlaçlar)**

Prof. Dr. Gülgün KILCIGİL

- **Epilepsi** (halk arasında **sara**), beyin içinde bulunan sinir hücrelerinin **anormal elektro-kimyasal deşarj** yapması sonucu ortaya çıkan nörolojik bir hastalıktır.
- Beynin normal aktivitesinin, **sinir hücrelerinde aşırı yük boşalması ile bozulduğu** yaygın bir nörolojik hastalıktır.
- Yineleyen nöbetler ile karakterize ve sıklıkla geçici bilinç kayıpları oluşur.

Beynin belli bir odağında oluşan **ani uyarı**, vücudun buna karşı **cevabı** ile **aynı noktada bloke** edilir ve böylece beynin küçük bir bölümü **fonksiyon dışı** kalır. Bazen bu odak, daha **büyük** bir sahayı kapsayabilir. O zaman da **perifere** kadar yayılarak **derin bilinç ve hafıza kaybı** yanında daha ağır kramplara neden olan **konvülsiyonlar** şeklinde görülür. Hastalığın bütün bu belirtileri **EEG (elektroensefalogram)** ile saptanabilmektedir.

- Paroksismal (**aniden**) olarak başlayan, **geçici bilinç kaybı** yapabilen **nöbetler** ile karakterizedir.

Epilepsi Sendromları

Epilepsi sendromları, **sebebi ya da etiyojisine** bağlı olarak üç ana türe ayrılmaktadır.

İdiyopatik Epilepsi

Hastalığın belirgin bir nedeni olmayıp, **genetik** bir bağlantı olabilir.

Semptomatik Epilepsi

Baş yaralanması, doğum sırasında beyin hasarı, inme, beyin enfeksiyonu ve nadiren beyin tümörü şeklinde **nöbetin nedeni bilinmektedir**.

Kriptojenik Epilepsi

Doktorların hastalığın bir nedene bağlı olduğuna inandığı, ancak **hastalık nedenini teşhis edemediği** vakalardır.

- 30'dan fazla farklı nöbet türü ve 100'den fazla da farklı epilepsi sendromu tanımlanmıştır.
- Nöbetlerin sıklığı da değişken olup bazı hastalarda senede birden az nöbet görülürken bazıları günde çok sayıda nöbet yaşayabilmektedir.

- ▶ Nöbet, beyinde gerçekleşen **ani elektrik aktivitesi patlamasının** bir sonucudur. Bu durum, **beyindeki mesajların** geçici olarak **durmasına ya da karışmasına** neden olmaktadır.
- ▶ **Semptomlar** her bir nöbet türü ile **değişkenlik** göstermekte olup kas seğirmesi, kas sertleşmesi veya gevşemesi, konvülsiyon, bellek kaybı, göz seğirmesi, boş bakışlar ve bilinç kaybını içermektedir.

- ▶ Nöbetler genellikle, beyindeki anormal **elektrik aktivitesi alanına** bağlı olarak iki ana gruba (**parsiyel** ya da **jeneralize nöbetler**) ayrılmaktadır.

Parsiyel Nöbetler

- ▶ **Beynin yalnızca bir kısmında** başlar ve yalnızca bir kısmını etkiler. Ayrıca 'fokal' olarak da bilinen bu nöbetler **basit ve kompleks** şekillerinde görülebilir.

Jeneralize Nöbetler

- ▶ **Beynin her iki yarısında** aynı anda görülen anormal aktivitenin sonucunda meydana gelir.

Uluslararası Epilepsiyle Mücadele Birliđi Sınıflandırması

Parsiyal (fokal) nöbetler

Kortikal fokal

Temporal lop epilepsisi

Sekonder jenarilize

Bilateral simetrik nöbetler (jeneralize nöbetler)

Petit mal epilepsi (absens)

Grand mal epilepsi (tonik-klonik nöbetler)

Miyoklonik nöbetler

Lennox-Gastaut sentromu, miyoklonik epilepsi, atonik epilepsi

Unilateral nöbetler

Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Antikonvülzanlar, merkezi sinir sistemini **seçici olarak deprese eden** ilaçlardır. Bu ilaçlar esas olarak merkezi sinir sistemine zarar vermeden ve **solunumu deprese etmeden** epileptik nöbetlerin baskılanması için kullanılırlar.

Hastaların % 75-80'inde etkilidirler.

Antiepileptik İlaçların Etki Mekanizması

I- Uyarıyı azaltan

II- İnhibisyonu artıran

III- Hücre uyarılabilirliğini değiştiren

I- Uyarıyı azaltan antiepileptik ilaçlar

Uyarılan **aminoasit reseptör sistemlerinin blokajı** ve uyarılmış **glutamat** ve **aspartat** gibi epileptik nöbet sırasında aşırı aktif olan **aminoasit salımının inhibisyonu**,
N-metil-D-aspartat glutamat reseptörlerinin aracılık ettiği **sinaptik uyarı blokajı**, antikonvülsan ilaç geliştirilmesinde önemlidir,

N-metil-D-aspartat antagonistleri geniş bir antikonvülsan aktivite spektrumu gösterirler. Fakat **epilepsi tedavisinde kullanımları** öğrenme, hafızada bozulma ve duyuusal iletimin değiştirildiği motor bozulmayı içeren çeşitli yan etkilerden dolayı **güvenilir değildir.**

II- İnhibisyonu artıran antiepileptik ilaçlar

GABA-A reseptör klorür kanal kompleksini **indükleyerek** ya da sinaptik aralıkta **GABA-A'nın** bulunma olasılığının **artırarak** etki gösterirler.

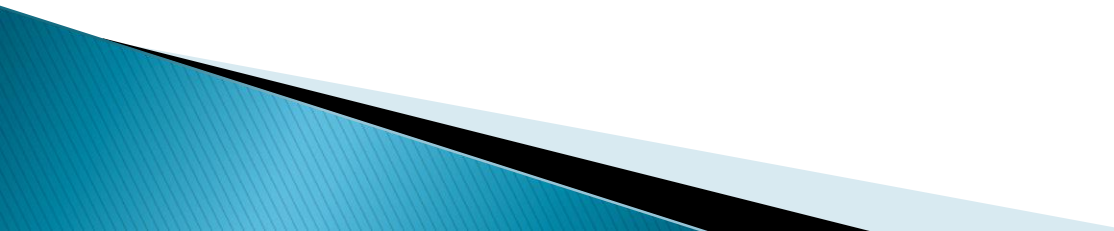
Fenobarbital gibi barbitüratlar ve klobazam gibi benzodiazepinler bu şekilde etki gösterirler.

III- Hücre uyarılabilirliğini deđiřtiren antiepileptik ilaçlar

Antikonvülsan etkilerini **sodyum ve potasyum kanallarının** voltaj aktivitesini direkt veya indirekt **değiştirerek** gösterirler.

Antiepileptik İlaçların Sınıflandırılması

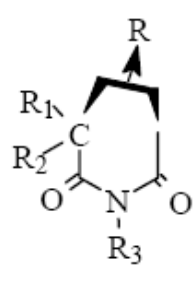
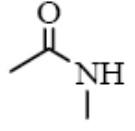
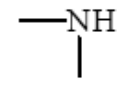
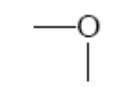
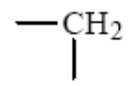
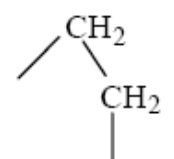
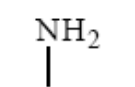
Epilepsi nöbetlerini önlemek amacıyla ilk olarak 1857'de potasyum bromür kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bugünkü anlamda antiepileptik tedavi, 1912 yılında fenobarbital ve 1937 yılında fenitoinin bulunması ve klinikte kullanılmasıyla gerçekleşmiştir.

1. Üreit yapısı taşıyan bileşikler
 2. Benzodiazepinler
 3. Sekonder veya tersiyer alkoller
 4. Dibenzazepin türevleri
 5. Yağ asiti türevleri
 6. GABA analogları
 7. Hormonlar
 8. Diğer ilaçlar
- 

1. Üreit Yapısı Taşıyan Bileşikler

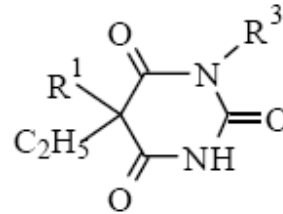
Antiepileptik olarak kullanılan pek çok ilaç, üreit ortak yapısına sahiptir. Klasik antiepileptikler olarak da bilinirler.

1. Üreit yapısı taşıyan bileşikler

Üreit yapısı	Bileşikler	R
	Barbitüratlar	
	Hidantoinler	
	Oksazolidindionlar	
	Süksinimitler	
	Glutarimitler	
	Açıl türeler	

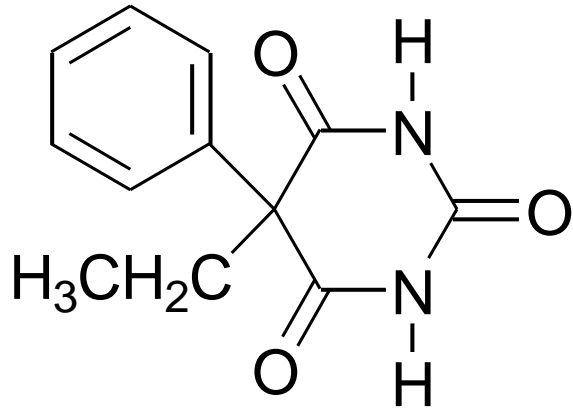
a) Barbitüratlar

Sedatif-hipnotik barbitüratlar, genel olarak antikonvülsan özellik göstermelerine rağmen, bu bileşiklerden sadece birkaçı antiepileptik olarak kullanılmaktadır. Başlangıçta barbitüratlar, antikonvülsif etkilerinden dolayı antiepileptik ilaç olarak büyük ümit vermişlerse de sedatif-hipnotik etkilerinden dolayı çok epilepside küçük dozlarda ve hafif vakalarda kullanılmaları mümkün olmuştur.



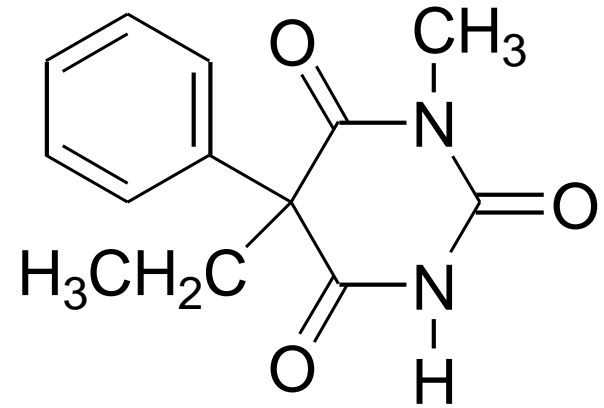
Bileşik	R ¹	R ³
Fenobarbital 5-Etil-5-fenilbarbitürik asit		-H
Mefobarbital 5-Etil-5-fenil-1-metilbarbitürik asit		-CH ₃
Metarbital 5,5-Dietil-1-metilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅	-CH ₃
Fetarbital 5,5-dietil-1-fenilbarbitürik asit	-C ₂ H ₅	

Fenobarbital



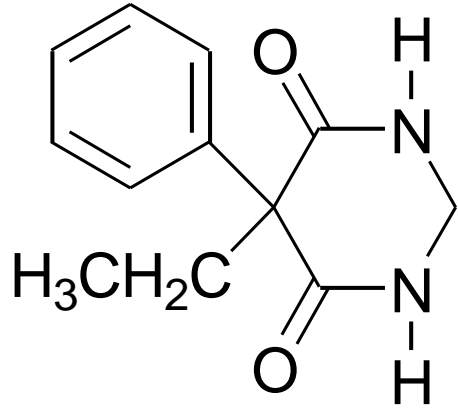
5-Etil-5-fenil barbitürük asit

Mefobarbital



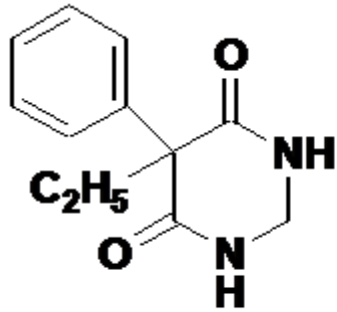
N-dealkilasyon ile fenobarbitale dönüşür

Primidon Granmid® Mysoline®

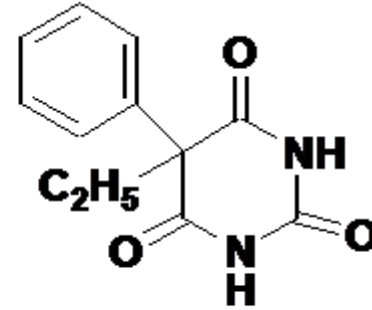


5-Etil-5-fenilheksahidropirimidin-4,6-dion
(2-Deoksibarbitürük asit türevidir)

Fenobarbitalin 2-deoksi türevidir. Vücutta
büyük kısmı fenobarbitale dönüşür.



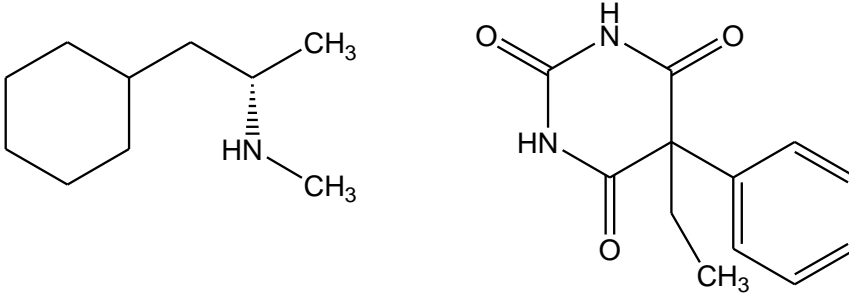
Primidon



Fenobarbital

Barbeksalon Maliasin®

Fenobarbital ve Levopropilhekzedrin (stimulan) kombinasyonudur.

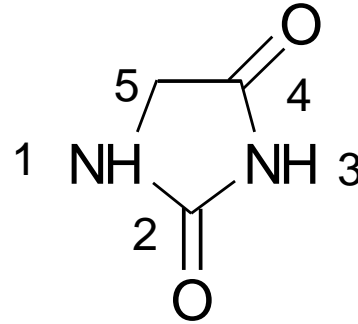
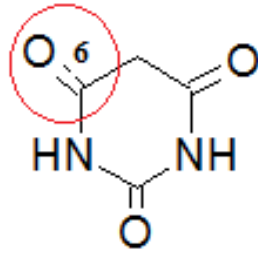


1-Sikloheksil-2-metilaminopropan
5-fenil-5-etil barbitürat

İçeriğindeki santral stimulan levopropilhekzedrin, fenobarbitalin istenmeyen sedatif etkisini antagonize eder. Grand-mal, petit-mal epilepsilerde kullanılır.

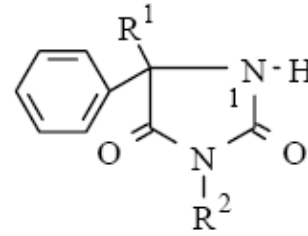
b) Hidantoinler

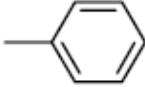
Barbitüratlardaki 6-okso grubu yapıda bulunmamaktadır. Hidantoinler, imidazolidin-2,4-dion yapısında olup, tedavide yaygın olarak kullanılan antikonvülsif bileşik grubudur. Günümüzde fenitoin, bu grubun en aktif bileşiğidir. Yetişkinlerde fenobarbitale alternatif olarak tercih edilir. Bu türevlerin **sedatif-hipnotik etkilerinin olmaması** bir üstünlük olarak görülebilir.



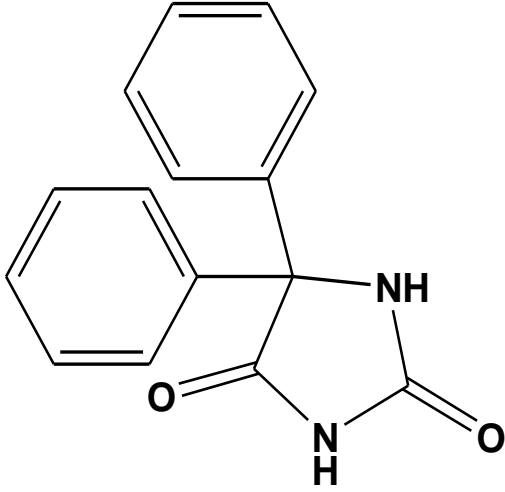
HİDANTOİN (**2,4-imidazolidindion**)

Hidantoin Türevleri



Bileşikler	R ¹	R ²
Fenil etil hidantoin 5-Etil-5-fenil-2,4-imidazolidindion	-C ₂ H ₅	-H
Fenitoin 5,5-Difenil-2,4-imidazolidindion		-H
Mefenitoin 5-Etil-5-fenil-3-metil-2,4-imidazolidindion	-C ₂ H ₅	-CH ₃
Etotoin 3-Etil-5-fenil-2,4-imidazolidindion	-H	-C ₂ H ₅

Fenitoin (Difenilhidantoin)



5,5-Difenil-2,4-imidazolidindion

(5,5-difenilhidantoin) *trivial ismi*

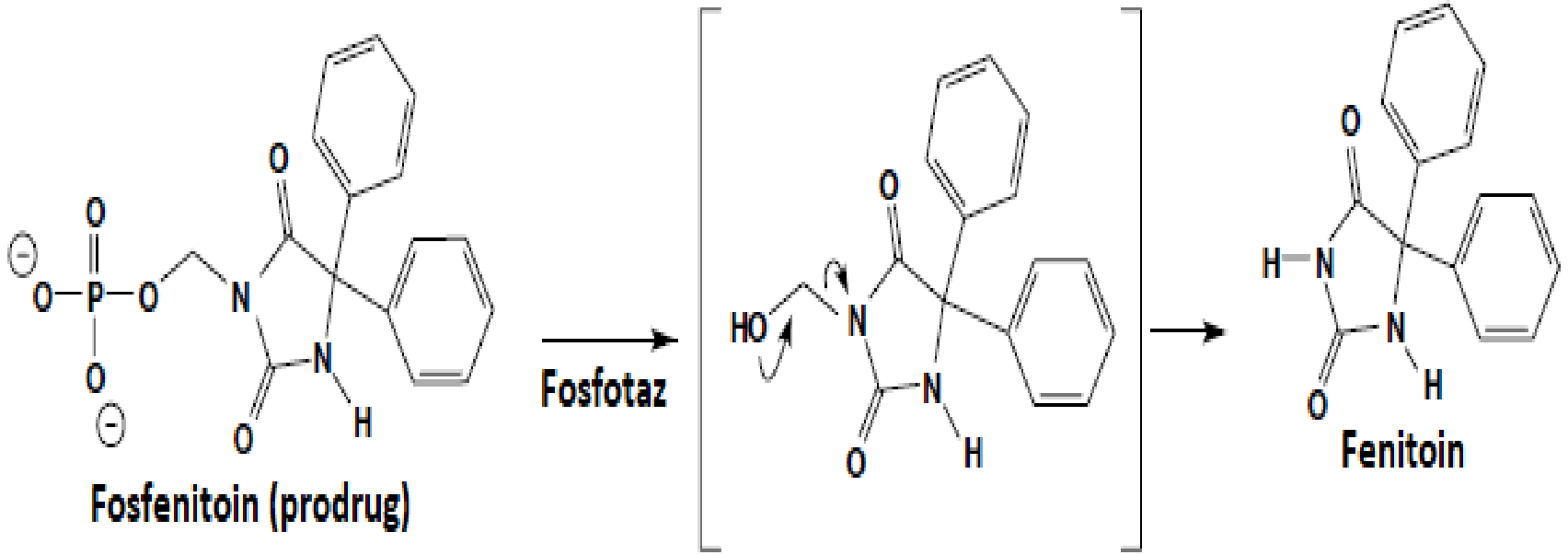
Etki Mekanizması;

Sodyum kanallarına bağlanarak, repolarizasyon sürecini uzatır.

Grand mal'da kullanılan bir antiepileptik bileşiktir. Tek başına veya fenobarbital ile birlikte kombine kullanılır.

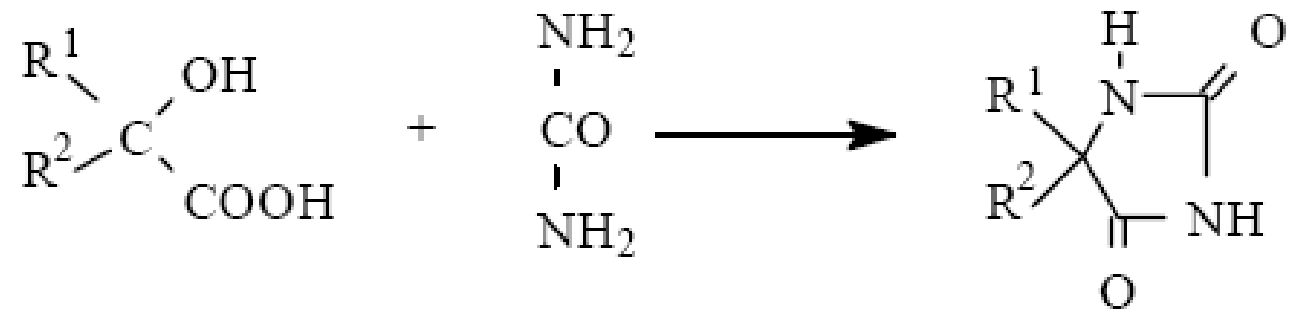
Hidantoin grubu bileşiklerde antiepileptik etki için **5. konumda mutlaka bir fenil grubu** olmalıdır. 1. Konumda azotun hidrojeni alkil grupları ile örneğin; metil (Mefenitoin) veya etil (Etotoin) ile yer değiştirirse aktivite düşer.

Fosfenitoin



Fosfenitoin; fenitoinin suda çözünürlüğünü artırmak üzere hazırlanmış bir ön-ilaç (prodrug)tır.

Sentez



Biyotransformasyon

