

Antiepileptik ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com

Son güncelleme: 10.03.2009

Konuşma planı

- Antiepileptik ilaçların toplu tanıtımı
- Epilepsi genel bilgiler
- Fenitoin
- Karbamazepin
- Valproik asit
- Barbitüratlar
- Etosüksimid
- Benzodiazepinler
- Diğerleri....

Hidantoinler

1. Etotoin (*Peganone*)
2. Fenasemid (*Phenurone*)
3. Fenitoin (Epanutin)
4. Fosfenitoin (*Cerebryx*)
5. Mefenitoin (*Mesantoin*)

İminostilbenler

1. Karbamazepin (Tegretol)
2. Okskarbazepin (Trileptal)

Valproik asitler

1. Divalproeks (*Depakote*)
2. Valproik asit (Convulex)

Barbitüratlar

1. Barbeksaklon (Maliasin)
2. Fenobarbital (Luminal, Luminaletten)
3. Mefobarbital (*Mebaral*)
4. Metarbital (*jenerik*)
5. Pentobarbital (*Nembutal*)
6. Primidon (*Mysoline*)

3

Süksinimidler

1. Etosüksimid (Petimid)
2. Fensüksimid (*Milontin Kapseals*)
3. Metsüksimid (*Celontin Kapseals*)

Benzodiazepinler

1. Diazepam (Diazem)
2. Klobazam (*Urbanyl*)
3. Klonazepam (Rivotril)
4. Klorazepat (Tranxilene)
5. Lorazepam (Ativan-Expidet)
6. Nitrazepam (*Mogadon*)

Oksazolidinedionlar

1. Parametadion (*Paradione*)
2. Trimetadion (*Tridione*)

Diğer antiepileptik ilaçlar

1. Asetazolamid (Diazomid)
2. Felbamat (*Felbatrol*)
3. Gabapentin (Neurontin)
4. Lamotrijin (Lamictal)
5. Levetirasetam (Keppra)
6. Tiagabin (*Gabitril*)
7. Topiramat (Topamax)
8. Vigabatrin (Sabril)
9. Zonisamid (*Zonegran*)

4

Antiepileptik tedaviye giriş I

- Epilepsi popülasyonun yaklaşık %1'ini etkiler.
- Genellikle konvulsiyon şeklinde seyreden nöbetlerle karakterize olsa da etkilenen beyin bölgesine bağlı olarak absans gibi başka klinik şekillerde de ortaya çıkabilir.
- Nöbetler beyinde bir nöron grubunun ani, tekrarlayan, yüksek frekanslardaki boşalmalarıyla ortaya çıkar ve lokal olarak başlayıp değişen oranlarda beynin diğer bölgelerine yayılır.
- Nöbetler anormal nöronal deşarjın başlangıç yeri ve yayılımına bağlı olarak parsiyel veya jeneralize olabilir.

5

Antiepileptik tedaviye giriş II

- Nöbetlerle, motor, duyu ve davranış paternleri etkilenebilir ve eğer retiküler formasyon etkilenmişse bilinç kaybı görülür (kompleks epilepsi).
- Parsiyel nöbetler genellikle tümör, travma, vb. nedenlerle (sekonder epilepsi), jeneralize nöbetler ise belli bir nedene bağlı olmadan (primer, idiyopatik form) ortaya çıkar.
- Jeneralize epilepsinin sık görülen iki formu tonik klonik (grand mal) ve absanstır (petit mal).

6

Antiepileptik tedaviye giriş III

- Antiepileptik ilaçların prelinik dönem değerlendirilmesi için maksimal elektrokonvülsif şok, pentilentetrazol (leptazol) ile uyarılmış nöbetler, kindling, genetik epilepsili hayvanlar gibi pek çok hayvan modeli vardır.
- Anormal nöronal boşalmanın nörokimyasal temeli tam olarak bilinmemektedir. Eksitator amino asit iletiminde artış (örn. glutamat), inhibitör iletimin düşmesi (örn. GABA) veya etkilenen hücrelerin anormal elektriksel özellikleri fizyopatolojiden sorumlu olabilir.
- Epileptik boşalmanın uzaması (status epileptikus) nöron ölümüne neden olabilir (ekzitotoksisite).
- Mevcut ilaçlar, hastaların %70-80'inde etkili olabilmektedir.

7

Epileptik nöbet tiplerinin sınıflandırılması

Parsiyel nöbetler

- Basit parsiyel nöbetler
- Kompleks parsiyel nöbetler
- Sekonder jeneralize parsiyel nöbetler

Jeneralize nöbetler

- Jeneralize tonik-klonik nöbetler (grand mal)
- Absans nöbetler (petit mal)
- Tonik nöbetler
- Atonik nöbetler
- Klonik ve miyoklonik nöbetler
- İnfantil spazmlar

Epileptik sendromlar

- West
- Lennox-Gastaut

Status epileptikus

8

Konvülsiyon yapabilen bazı ilaçlar

- Amfetaminler
- Analeptikler
- İmipenem
- İnterferon- α
- İsoniazid
- Lidokain
- Lityum
- Nalidiksik asit
- Meperidin
- Penisilinler
- Fenotiazinler
- Fizostigmin
- Teofilin
- Tramadol
- Trisiklik antidepresanlar
- Vinkristin

9

Antiepileptik ilaçların temel etki mekanizmaları

İlaç	Sodyum kanal blokajı	GABA aracılı iletinin arttırılması	T-tipi kalsiyum kanal blokajı
Benzodiazepinler	-	+	-
Etosüksimid	-	-	+
Felbamat	+	+	(?)
Fenitoin	+	-	-
Fenobarbital	-	+	-
Gabapentin	+(?)	+	-
Karbamazepin	+	-	-
Lamotrijin	+	-	+(?)
Levetirasetam	-	+(?)	-
Okskarbazepin	+	-	-
Tiagabin	-	+	-
Topiramet	+	+	-(?)
Valproik asit	+	+	+
Vigabatrin	-	+	-
Zonisamid	+	(?)	+

10

Antiepileptik ilaçların etki spektrumları		
Geniş spektrumlu ilaçlar	Parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetlere etkili ilaçlar	Sadece absans ve miyoklonik nöbetlere etkili ilaçlar
Valproik asit Benzodiazepinler Lamotrijin Topiramet Barbitüratlar Zonisamid (?) Levetirasetam (?) Felbamet	Karbamazepin Okskarbazepin Fenitoin Gabapentin Tiagabin Vigabatrin	Etosüksimid

Perrucca E, International Congress Series 2002'den uyarlanmıştır.

11

Tablo 24.1: Antiepileptik ilaçların kullanım endikasyonları. FEN, fenitoin; KAR, karbamazepin; BAR, fenobarbital; PRİ, primidon; VAL, valproik asit; ETO, etosüksimid; KLO, klonazepam; DİA, diazepam.

	FEN	KAR	BAR	PRİ	VAL	ETO	KLO	DİA
Parsiyel nöbetler								
Basit	☺	☺	☺	☺				
Kompleks	☺	☺		☺				
Sekonder jeneralize								
Jeneralize nöbetler								
Tonik-klonik (grand mal)	☺	☺	☺	☺	☺			
Absans (petit mal)					☺	☺	☺	
Miyoklonik					☺		☺	
Febril konvulsiyonlar			☺	☺				☺
İnfanıl spazmlar								
Status epileptikus	☺		☺				☺	☺

☺ esas tercih edilecek ilaçlar; ☹ daha az kullanılan ilaçlar.

Kaynak 9 Şekil 15.3 temel alınarak hazırlanmıştır.

12

Fenitoin (difenilhidantoin) I

- Tonik-klonik ve parsiyel nöbetlerin tedavisinde özellikle erişkinler için ilk seçilecek ilaçtır. Status epileptikusta İV kullanılır.
- Nöron içine Na⁺ akımını engelleyerek depolarizasyonu, ayrıca Ca²⁺ akımını da önleyerek nöronun tekrar uyarılabilmesini engeller.
- Absans nöbetlere etkin değildir, hatta kötüleştirir.
- Metabolizması sıfır derece kinetiğine uyduğu için, dozlarındaki küçük artışlar plazma konsantrasyonunda büyük artış ve toksik etkiler gösterebilir. Karaciğerde hidroksilasyon ile metabolize olur. Metabolizmasında genetik farklılıklar vardır. Bu nedenlerle tedavi sırasında kan düzeyi izlenmelidir ve fenitoin tedavisi birdenbire kesilmemelidir.
- Miyokard membranı üzerine de stabilizan etkileri olduğu için digoksinin yol açtığı aritmilerin tedavisinde de kullanılır.

13

Fenitoin (difenilhidantoin) II

- **Yan etkileri:** Serebellum ve vestibüler sistemde depresyon, nistagmus, ataksi, periferik nöropati, bulantı, kusma, gingival hiperplazi, çocukların yüz hatlarında kabalaşma, B₁₂ ve folik asit metabolizmasında bozulma ile megaloblastik anemi, insülin sekresyon inhibisyonu ile hiperglisemi ve glukozüri yapar. Bağırsaklardan kalsiyum, fosfat ve magnezyum emilimini azaltır. Ayrıca, D ve K vitamini eksikliği, serbest T₄ konsantrasyonu düşmesi, jinekomasti ve hirsutizm yapar. ADH salgılanmasını azaltır. Nadiren hepatit, psödolenfoma sendromu (Hodgkin'i andıran) yapabilir. Porfiriada kullanılmaz.
- **Teratojeniktir (gebelik kategorisi D):** Fetal hidantoin sendromu, yarı dudak, yarı damak, konjenital kalp hastalığı, büyümede duraklama ve mental retardasyon ile karakterizedir. Gebelerde kullanımı zorunluysa folik asit desteği yapılmalıdır.

14

Fenitoin (difenilhidantoin) III

- **İlaç etkileşimleri:** Sitokrom P450 sistemini indükleyerek diğer antiepileptikler, oral kontraseptifler, kortizol, deksametazon, digitoksin, teofilin, kinidin, doksisiklin, siklosporin, meksiletin, metadon verapamil ve levodopanin metabolizmasını artırır. Kloramfenikol, dikumarol, simetidin, sülfonamidler, disülfiram ve izoniazid, fenitoinin karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmasını önleyip plazma konsantrasyonunu artırır. Karbamazepin, fenitoinin metabolize olmasını artırır, plazma konsantrasyonunu düşürür. Tedavide bu kombinasyon tercih edilmez.
- **Mefenitoin, fosfenitoin, etotoin ve fenasemid:** Kimyasal olarak fenitoine benzerler. Mefenitoin, fosfenitoin ve etotoinin kullanım alanları fenitoine benzer, fenitoine hipersensitivite durumlarında kullanılabilirler. Fosfenitoin İV kullanılır, plazmada fenitoine dönüşür. Fenasemid refrakter parsiyel nöbetler ve temporal lob epilepsisi için en son ümittir, ancak fatal yan etkilere yol açabilir.

15

Karbamazepin I

- Trisiklik antidepresanların bir türevidir.
- Na⁺ kanallarını bloke ederek anormal uyarının beyinde yayılımını önler.
- Tüm parsiyel nöbetlerin tedavisinde etkili ve ilk seçilebilecek ilaçtır. Ayrıca, tonik-klonik nöbetler, trigeminal nevralji ve manik-depresif hastalarda da kullanılabilir.
- **Yan etkileri:** Stupor, koma, solunum depresyonu, ataksi, diplopi, sersemlik, dengesizlik, mide üzerinde iritatif etki ile bulantı, kusma görülür. Hiponatremi ve su entoksikasyonuna neden olabilir. Ayrıca, aplastik anemi, agranülositoz yapabilir ve karaciğere toksik etkileri vardır.

16

Karbamazepin II

- **İlaç etkileşmesi:** Simetidin, izoniazid, eritromisin, diltiazem ve propoksifen, karbamazepinin metabolizmasını engellerler. Karbamazepin kendi metabolizmasını indükler (otoindüksiyon).
- **Okskarbazepin:** Karbamazepin analogudur ve onunla aynı nöbet tiplerinde kullanılır. Toksisitesinin daha az olduğu söylenir. Bu durum karbamazepin metabolizmasında ara ürün olarak bulunan karbamazepin-10,11-epoksite dönüşmemesine bağlanır.

17

Sodyum valproat, valproik asit I

- Kimyasal olarak diğer antikonvülsanlardan farklıdır. Etki mekanizması çok açık değildir. GABA transaminaz üzerinde zayıf inhibisyon yapar ve Na⁺ kanal blokleri etkilidir. Glutamik asit dekarboksilaz aktivasyonuna, glutamik asit transferaz-1 (GAT1) inhibisyonuna neden olur. T tipi Ca²⁺ kanallarını inhibe eder, K⁺ kanallarını açar.
- Miyoklonik nöbetlerin tedavisinde kullanılan en etkili ilaçtır. Grand mal ve absans ve parsiyel nöbetlerde etkilidir. Hastada hem grand mal hem de absans varsa ayrıca epilepsinin tipi tam olarak belirlenememişse ilk seçenektir. Migren ve febril konvülsiyonların profilaksisi ile mani tedavisinde de kullanılır.

18

Sodyum valproat, valproik asit II

- **Yan etkileri:** Hepatotoksiktir, iştah artışı, alopesi, trombositopeni, trombosit aktivasyonunun engellenmesi ile kanama zamanının uzamasına ve saç dökülmesine yol açabilir. Gebelerde kullanımı spina bifida insidansını artırır.
- **İlaç etkileşimleri:** CYP2C9 ve 2C19 substratıdır, enzim indüksiyonu yapmaz ancak, fenobarbital metabolizmasını inhibe ederek plazma fenobarbital konsantrasyonunu artırır.

19

Fenobarbital

- GABA etkinliğini arttırmak yoluyla etki gösterdiği düşünülmektedir. Basit parsiyel nöbetlere karşı etkilidir. Kompleks nöbetlere çok etkili değildir. Özellikle çocukların tekrarlayan febril konvulsiyonlarında kullanılır. Ayrıca, diazepam + fenitoine cevap vermeyen rekürren kronik nöbetlerde kullanılır.
- **Yan etkileri:** Sedasyon, ataksi, nistagmus, vertigo, akut psikotik reaksiyonlar, bulantı kusma, akut morbiliform döküntüler yapabilir. Çocuklarda irritabilite ve hiperaktiviteye (hiperkinetik davranış bozukluğu), yaşlılarda ise konfüzyon ve ajitasyona yol açabilir. Karaciğer P450 enzimini indükler, pek çok ilacın metabolizmasını artırır. Kronik kullanımda tolerans gelişir. Tedavi kesilmesi rebound nöbetlere yol açabilir.
- Barbeksalon, metarbital, mefobarbital ve pentobarbital de fenobarbital yerine kullanılabilir.

20

Primidon

- Barbitürat türevidir. Kendisi de aktiftir ve ayrıca iki aktif metaboliti vardır: fenobarbital ve feniletilmalonamid (PEMA). Plazma düzeyi izlemi fenobarbital seviyeleri ölçülerek yapılır.
- Aktif metabolitlerinden fenobarbital tonik klonik, feniletilmalonamid ise kompleks parsiyel nöbetlere etkilidir.
- Absansta etkisizdir. Küçük çocuklardaki miyoklonik epilepsilerde faydalıdır. Parsiyel ve tonik/klonik nöbetlerde alternatif bir seçimdir. Esansiyel tremor tedavisinde de kullanılır.
- Sıklıkla fenitoin ve karbamazepin ile birlikte uygulanır, böylece daha düşük dozlar kullanılabilir.
- Fenobarbitale benzer yan etkileri vardır.

21

Etosüksimid

- Absans nöbeti tedavilerinde ilk seçilecek ilaçtır.
- T tipi Ca^{2+} kanal blokerdir. Na^+/K^+ -ATPaz ve GABA amino transferazı inhibe eder.
- Sitokrom P450 sistemini indüklemez.
- **Yan etkileri:** Gastrik irritasyon ile bulantı-kusma, uyku hali, letarji, baş dönmesi; duyarlı kişilerde Stevens-Johnson sendromu, ürtiker, lökopeni, aplastik anemi, trombositopeni yapar.
- **Fensüksimid** ve **metsüksimid** etosüksimidden önce geliştirilmiş fenilsüksinimidlerdir. İkisi de absans nöbeti tedavisinde kullanılır. Etkinlik ve toksisite açısından etosüksimide üstünlükleri yoktur.

22

Benzodiazepinler I

- Epileptik odaktan kaynaklanan nöbet dağılmasını engellerler.
- Bütün antiepileptikler içinde en güvenilir ve yan etkisi en az olanlardır. İntravenöz uygulanmaları kalp ve solunum depresyonu yapabilir.
- İlaç kesilmesi ile yoksunluk sendromu gelişebilir.

23

Benzodiazepinler II

- **Klonazepam** (absans ve miyoklonik nöbetlerde) ve **klorazepat** (parsiyel nöbetlerde kombinasyon içinde) kronik tedavide kullanılır.
- **Diazepam**, **klonazepam** ve **lorazepam**, statusda intravenöz kullanılır.
- **Diazepam** febril konvulsiyonlarda rektal yolla da kullanılır.
- **Nitrazepam**, klonazepamdan daha az potenttir. İnfantil spazmlar ve miyoklonik nöbetlerde kullanılır.
- **Klobazam**, çeşitli nöbet tiplerinde kullanılan bir benzodiazepin türevidir. Diğer benzodiazepinlerden daha az sedasyon yapar.

24

Tablo 24.2: Antiepileptik ilaçların erişkinlerdeki günlük ortalama dozları, terapötik ve toksik plazma konsantrasyonları.

İlaç	Erişkinlerdeki günlük ortalama dozu (mg)	Terapötik plazma konsantrasyonu (µg/mL)	Refrakter hastalarda aşılması gereken konsantrasyon (µg/mL)	Toksik etkilerin ortaya çıktığı konsantrasyon (µg/mL)
Etosüksimid	500-1500	50-100	80	>100
Fenitoin	200-400	10-20	18	>20
Fenobarbital	60-180	10-40	35	>40
Karbamazepin	400-1800	4-12	7	>8
Primidon	500-1000	5-15	10	>12
Valproat	500-3000	50-100	80	>100

25

Diğer antiepileptik ilaçlar

26

Vigabatrin

- GABA'yı metabolize eden enzim olan GABA transaminazı irreversibl inhibe ederek GABA'nın etkisini artırır. Diğer ilaçlara dirençli parsiyel nöbetlerde ve West sendromunda etkilidir.
- **Yan etkileri:** Sedasyon, sersemlik, davranış değişiklikleri, akut psikoz ve görme defekti. Görme defekti hastaların yaklaşık 1/1000'inde görüldüğünden artık daha çok diğer antiepileptiklerle tedavi edilemeyen infantil spazmlarda kullanılmaktadır.

27

Lamotrijin

- Na⁺ kanallarını bloke ederek glutamat ve aspartat salgılanmasını engeller.
- Basit ve kompleks parsiyel epilepsi ve jeneralize tonik klonik nöbetlerde kullanılır.
- Karaciğerde metabolize olur. Karbamazepin ve fenitoin gibi enzim indükleyici ilaçlar ile plazma yarı ömrü düşerken, valproik asit ile artar.
- Etkileri ve yan etkileri fenitoine benzer. En sık görülen yan etkisi olan cilt döküntüleri, ilacın dozu düşükten başlanıp yavaş yavaş arttırılarak aşılabilir. Folik asidin antimetabolitidir.

28

Gabapentin

- GABA analogu olan bir amino asittir. Etki mekanizması GABA-reseptörlerine bağlanmak değildir. GABA'nın metabolizması, salgılanması veya geri alınmasını değiştirdiği düşünülmektedir.
- Parsiyel nöbetlerin, ayrıca nöropatik ağrıların ve bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılır.
- Doz artışı ile absorbe olan miktarı korelasyon göstermez. Metabolize olmaz ve enzim indüksiyonu yapmaz, plazma proteinlerine bağlanmaz ve değişmeden böbreklerle atılır. Bu nedenlerle nispeten güvenlidir. En sık rastlanan yan etkileri uykuya meyil, sersemlik, ataksi, baş ağrısı ve tremordur.

29

Topiramate

- Monosakkarit yapısıyla diğer antiepileptiklerden kimyasal olarak farklıdır.
- Fenitoin ve karbamazepin gibi voltaja duyarlı Na⁺ kanallarını bloke eder.
- Aynı zamanda AMPA/kainat reseptörlerini bloke eder.
- Karbonil anhidrazın zayıf inhibitörüdür.
- Absans, Lennox-Gastaut ve West dahil tüm epileptik sendromlarda etkilidir.
- Uykuya meyil, yorgunluk, sersemlik, kognitif fonksiyonların yavaşlaması, parestezi, sinirlilik ve konfüzyon yapabilir, böbrek taşı oluşturabilir, hastaları zayıflatabilir. Östrojenin kan düzeyini azaltabilir.

30

Felbamat

- Sedatif etkili olan meprobammat analogu olup, NMDA-reseptörleri üzerine zayıf etkisi vardır. Parsiyel ve jeneralize nöbetlere etkilidir.
- Aplastik anemi ve başka ciddi yan etkileri nedeniyle Lennox-Gastaut sendromu dışında kullanılmamaktadır.

31

Tiagabin

- GABA geri alınmasının inhibitörüdür; özellikle GAT1 izoformunu inhibe eder. Bu şekilde ekstraselüler GABA seviyelerini artırır.
- Parsiyel nöbetlerde ek ilaç olarak uygulanır. Absansta kontrendikedir.
- Konfüzyon, uykuya meyil veya ataksi oluşturursa tedavi kesilmelidir.
- Karaciğerde CPY3A4 enzimi ile okside olur. Mikrozomal enzim indüksiyonu veya inhibisyonu yapmaz, diğer antiepileptik ilaçların serum düzeylerini değiştirmez.

32

Zonisamid

- Bir sülfonamid türevidir. Na⁺ ve T tipi Ca²⁺ kanallarını inhibe eder.
- Parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlere etkisi vardır.
- Böbrek taşı yapabilir.

33

Levetirasetam

- Bir pirasetam analogudur. Etki mekanizması bilinmemektedir.
- Parsiyel nöbetlere karşı ek tedavi olarak kullanılır.
- Sitokrom P450 sistemi ile metabolize olmaz.
- Uykuya meyil, yorgunluk sersemlik yapabilir.

34

Asetazolamid

- Bir diüretik ajan olan asetazolamid karbonik anhidraz inhibitörüdür. Antiepileptik aktivitesi beyinde karbon dioksit birikimine bağlı olabilir.
- Her tip nöbette kullanılabilse de hızla birkaç hafta içinde tolerans gelişebilir. Bu nedenle özellikle menstruel dönemde çıkan nöbetlerin tedavisinde kullanılır.

35

ACTH

- İnfantil spazmların tedavisinde kullanılır.

36

Gelecek ders:

Genel anestetikler

**Prof. Dr. Öner Süzer
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı
www.onersuzer.com**

Teşekkürler