**Mühazirə XII**

**Antiepileptik preparatlar (antikonvulsantlar)**

Epilepsiya – əsas əlaməti təkrarlanan və adətən provokasiya olunmayan (refleks epilepsiyalar istisna olmaqla) epilepsiya tutmaları (ET) olan, müəyyən sindromlar zamanı şəxsiyyətin dəyişilməsinin xüsusi tipi və psixi pozuntularla müşayiət edilən müxtəlif etiologiyalı heterogen xəstəliklər qrupudur.

Epilepsiya tutması – baş beyin neyronlarının həddən artıq güclü, hipersinxron boşalmasının klinik təzahürüdür. ET epileptik boşalmalara cəlb olunmuş baş beyin şöbələrinin funksional vəziyyətindən asılıdır və bu zaman ali baş beyin funksiyalarının pozulması, düşüncənin pozulması, anomal sensor və psixi hissiyyatlar, hərəki (motor) pozuntular, yayılmış tutmalar müşahidə olunur.

Epilepsiya ən qədim xəstəliklərdən biridir. Müasir həyat tərzi ilə əlaqədar olan bəzi xəstəliklər istisna olmaqla bütün xəstəliklər elə insanın yaranması ilə başlayıb, yəni qədim dövrdən mövcud olub.

Epilepsiya xəstəliyi çox maraqlı və insan beyni ilə maraqlananlar qarşısında böyük imkanlar açan nevroloji bir patalogiyadır. Klinikası ilə əlaqədar olaraq xalq dilində ona müxtəlif adlar verilib: ürəkgetmə, qıcolma və s. Xəstəliyin etimoloji adında bu ənənə özünü göstərir. Epilesiya sözü yunanca "epilambano" sözündən götürülüb mənası "yıxılıram" "tuturam" deməkdir. Bundan başqa, epilesiyanın xarakterik klinikası və gedişi qədim insanların şüurunda qəribə duyğular formasında əks olunub. Ona "ilahi xəstəlik", "Herkules xəstəliyi" kimi adların verilməsi məhz onun o zaman üçün anlaşılmaz olan tutmaları ilə bağlı olub və nəhayət epilepsiyaya "dahi xəstəliyi" damğasının vurulması da elə-belə olmayıb. Tarixə müraciət etsək, görərik ki, Napoleon Bonapart, Yuli Sezar, Dostoevski, Qeorq Fridrix Hendel, Alfred Nobel, Dante kimi böyük tarixi şəxsiyyətlər bu xəstəlikdən əziyyət çəkib. Tibbi ensiklopediyanın məlumatına görə, bu xəstəliyin baş verməsinin səbəbi sinir sisteminin pozulmasıdır. Amma heç də psixi xəstəlik deyil. [İnsan](https://az.wikipedia.org/wiki/%C4%B0nsan%22%20%5Co%20%22%C4%B0nsan) çox əsəbləşəndə, tez-tez spirtli içkilər qəbul edəndə, hətta çoxlu dərman qəbul edəndə də epilepsiya tipli tutmalar təhlükəsi meydana çıxır.

**Epilepsiya və epileptik sindromların beynəlxalq təsnifatı (1989)**

LOKALİZASİYA SƏBƏBLİ (FOKAL, PARTİAL) EPİLEPSİYA VƏ SİNDROMLAR

1.İdiopatik və ya spontan (yaşa bağlı başlanğıc ilə)

Mərkəzi temporal zirvələri olan xoşxassəli uşaqlıq epilepsiyası

Oksipital paroksismlərlə uşaqlıq epilepsiyası

İlkin oxu epilepsiya

2.Simptomatik – məlum mənşəli.

Uşaqlığın xroniki mütərəqqi daimi epilepsiyası (Kozhevnikovski sindromu)

Xüsusi amillərin səbəb olduğu qıcolma sindromları (qəfil oyanma və ya emosional təsir nəticəsində qismən qıcolmalar daxildir)

Temporal lobun epilepsiyası

Frontal lob epilepsiyası

Parietal lobun epilepsiyası

Oksipital lobun epilepsiyası

3.Kriptogen – mənşəyi məlum olmayan.

Müxtəlif məlumatlara görə, epilepsiya ilə xəstələnmənin rast gəlmə tezliyi il ərzində 100 000 nəfər əhaliyə 30-50 hadisə təşkil edir. Epilepsiyanın inkişaf riski 20 yaşa qədər 1%, 75 yaşa qədər isə 3%-ə bərabərdir.

Tutma – (a) epileptik mənşəli, (b) sinkop nəticəsində və ya (c) başqa etioloji mexanizmlə keçən beyin funksiyasının paroksizmal pozulması.

Konvulsiv tutma – müəyyən hərəki (motor) fəaliyyəti ilə (məsələn, klonik silkələnmə/diksinmə və ya tonik epileptik tutma) keçən tutma. Konvulsiv tutma epileptik və ya qeyri-epileptik olur.

Qeyri-konvulsiv tutma – müəyyən hərəki (motor) fəaliyyət olmadan (məsələn, absans) keçən tutma. Qeyri-konvulsiv tutma epileptik və ya qeyri-epileptik olur.

Epileptik tutma – baş beyin neyronlarının epileptik (həddən artıq güclü. hipersinxron) boşalmasının nəticəsi olan tutma.

Qeyri-epileptik tutma – baş beyin neyronların epileptik (həddən artıq güclü. hipersinxron) boşalmasının nəticəsi olmayan tutma (məsələn, hipoksiya nəticəsində sinkop tutması).

*Parsial (Fokal) tutma* əlamətləri beynin məhdud bir bölgəsində zədələnməyə işarə edir və bu bölgənin disfunksiyasını əks etdirir"?>. Böyüklərdə müşahidə edilən epilepsiyanın əksəriyyəti bu qruplara aiddir:

* 1. Xəstə şüurunu itirmədiyi və ya qavrama qabiliyyəti yerində olduğu parsial (fokal) tutmalar (əvvəllər: sadə qismən tutmalar), prodromal simptomlar (aura):
	2. Xəstə şüur pozuntusu yaşadığı və ya qavrama qabiliyyəti yerində olmadığı, xarici təsirlərə cavab reaksiyasının olmadığı fokal tutmalar (əvvəllər: mürəkkəb qismən tutmalar):
	3. İkitərəfli konvulsiv qıcolmalara keçid edən fokal tutmalar (əvvəllər: ikinci dərəcəli yayılmış tutmalar):

*Yayılmış (generalizə olunmuş) tutmalar*: hər iki beyin yarımkürəsində eyni vaxtda meydana gələn beynin elektrik fəaliyyətində müşahidə edilən qəfil bir narahatlıq.Tutma huşun itirilməsi ilə başlayır və konvulsiyalar hər iki tərəfdə simmetrik olur. Yayılmış (generalizə olunmuş) tutmalar aşağıdakılardan ibarətdir:

* 1. tonik-klonik tutmalar, yəni preiktal əlamətləri olmayan, huşun itirilməsi və konvulsiyalarla müşayiət edilən tutmalar;
	2. uşaqlıqdan başlayan kiçik qısa müddətli absans tutmalar (yetkinlik dövründə başlayan pozulmuş şüurun qısa müddətli tutmaları adətən fokal mənşəlidir).

**Antiepileptik dərmanlar**  (həmçinin **antikonvulsanlar**, [lat.](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%8F%D0%B7%D1%8B%D0%BA) *convulsio - qıcolmalar)-*[epilepsiyanı](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D0%BF%D0%B8%D0%BB%D0%B5%D0%BF%D1%81%D0%B8%D1%8F%22%20%5Co%20%22Epilepsiya)  müalicə etmək, müxtəlif mənşəli [əzələ tutmalarını (epilepsiya,](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%83%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B3%D0%B8%22%20%5Co%20%22q%C4%B1colmalar)[eklampsiya](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%BF%D1%81%D0%B8%D1%8F), intoksikasiya [tetanoz](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%B1%D0%BD%D1%8F%D0%BA%22%20%5Co%20%22tetanoz) ilə) aradan qaldırmaq üçün istifadə edilən dərmanlar.

Antiepileptik dərmanlar [bipolyar pozğunluğu](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D0%BE%D0%B5_%D1%80%D0%B0%D1%81%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B9%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%22%20%5Co%20%22Bipolyar%20poz%C4%9Funluq) (manik-depressiv psixoz) müalicə etmək üçün də istifadə olunur, çünki bu qrupdakı bəzi dərmanlar əhval-[ruhiyyəni stabilizatorudur və əhval-](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0%BA%D0%B8)[ruhiyyəni](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5) sabitləşdirmək qabiliyyətinə malikdirlər.

Bir çox [trankvilizatorlar](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%BA%D0%B2%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%8B%22%20%5Co%20%22trankvilizatorlar)-[benzodiazepin törəmələri](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D0%BF%D0%B8%D0%BD) ([diazepam](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D0%BC), [nitrazepam](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B8%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D0%BC%22%20%5Co%20%22Nitrazepam), [klonazepam](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BB%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D0%BC%22%20%5Co%20%22Klonazepam)) antikonvulsant təsir göstərir. Üstəlik, [klonazepam](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BB%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D0%BC%22%20%5Co%20%22Klonazepam) bir çox əczaçılıq təsnifatında ilk növbədə antikonvulsant kimi verilmişdir.

Antiepileptik dərmanlar üçün ümumi prinsip neyronların cavab tezliyini azaltmaqdır. Bu qrupun müasir dərmanları patoloji aktiv neyronların fəaliyyətini selektiv inhibə edir. Belə bir hərəkət adətən üç yolla əldə edilir:

* inhibitor neyronların fəallığının artırılması, məsələn, QAYT ([GABA) reseptorlarının fəaliyyətini stimullaşdırmaqla](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%90%D0%9C%D0%9A-%D1%80%D0%B5%D1%86%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%BE%D1%80%22%20%5Co%20%22GABA%20reseptoru)
* neyronların həyəcanverici reseptorlarının inhibə edilməsi [məsələn, N-metil-D-asparta qlütaman (NMDA) reseptorlarının](https://ru.wikipedia.org/wiki/NMDA-%D1%80%D0%B5%D1%86%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%BE%D1%80) fəaliyyətini azaltmaqla.
* elektrik impulsunun keçirilməsinə birbaşa təsir etməklə, məsələn, [neyronların](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B5%D0%B9%D1%80%D0%BE%D0%BD%22%20%5Co%20%22Neyron)[ion kanallarını](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BE%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%BA%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%8B) (natrium, kalium) tənzimləməklə.

Antiepileptik preparatların təsnifatı.

İlk dəfə epileptik tutmanı aradan qaldırmaq üçün 1857-ci ildə kalium-bromid istifadə olunur. Ancaq epilepsiyaəleyhinə vasitələrin müasir anlamda tətbiqi 1912-ci ildə fenobarbitalın və 1937-ci ildə fenitoinin kəşfi və kliniki istifadəsi ilə başlamışdır.

1. Ureid quruluşlu preparatlar

2. Benzodiazepinlər

3. İkincili və ya üçüncülü spirtlər

4. Dibenzazepin törəmələri

5. Yağ turşuları törəmələri

6. QAYT analoqları

7.Hormonlar

8. Digər dərmanlar

**1.Ureid quruluşlu preparatlar**

Epilepsiyada istifadə olunan bir çox preparatlar ureit törəmələridirlər. Onlar klassik antiepileptik preparatlar hesab olunurlar.

****

**a)Barburatlar.**

Baxmayaraq ki, əksər sedativ-hipnotik barbituratlarların qıcolmaəleyhinə təsirləri var, onların cəmi bir neçəsi antiepileptik dərman preparatlarıdır. İlk öncə barbituratlar epilepsiyanın müalicəsi baxımdan çox perspektivli hesab olunurdular, ancaq onların sedativ-hipnotik təsir bu qrup preparatları kişik dozalarda və yüngül gedişli epilepsiyanın müalicəsində istifadə imkanı verdi.

****

****

**5-Etil-5-fenil barbitur turşusu**

****

**N-dealkilləşmə nəticəsində fenobarbitala çevrilir**

Barbirut turşusunun törəmələrinin ümumi sintezi:

****

****

5-Etil-5-fenilheksahidropirimidin-4,6-dion (2-Dezoksibarbitur turşusunun törəməsidir)

Fenobarbitalın 2-dezoksitörəməsidir. Orqanizmdə onun əsas hissəsi fenobarbitala çevrilir.

****

**Barbeksalon** Maliasin

Fenobarbital və levopropilheksedrinin (stimulyator) kombinasiyasıdır.



Mərkəzi stimulyator olan levopropilheksedrin fenobarbitalın arzuolunmaz sedativ təsirinin qarşısını alır. Grand-mal, petit-mal tutmalarında istifadə olunur.

**b)Hidantoinlər.**

Hidantoinlər imidazolidin-2,4-dion strukturuna malik olan epilepsiyaəleyhinə dərman preparatlarıdır. Bu qrupun ən geniş istifadə olunan nümayəndəsi fenitoindir. Bu maddə böyüklərdə epilepsiyanın müalicəsində fenobarbitala alternativ vasitə hesab olunur. Bu maddənin sedativ-hipnotik təsiri yoxduur.

****

**Hidantion törəmələri.**

****

****

Bu maddə böyük epileptik tutmalarında monoterapiyada və ya fenobarbitalla birgə istifadə olunur. Hidantoin törəmələrində epilepsiyaəleyhinə təsiri təmin edən 5-ci vəziyyətdəki fenil qrupudur. 1-ci vəziyyətdəki azot ya hidrogen ya da alkil qrupları ilə əvəz olunur. Əgər bu qruplar metil (mefenitoin) və ya etil (etotoin) qrupları əvəz olunsa fəallıq aşağı düşür.

****

Prodərman maddədir. Yaradılmasında əsas məqsəd fenitoinin suda həllolmasının artırılmasıdır.

**Sintezi:**

****

**Metabolizmi.**

****

**c) Oksazolidindion törəmələri.**

Bu qrup birləşmələr hidantoinlərə oxşardırlar. Hidantoinin quruluşundakı 1-ci vəziyyətdəki azot atomunun oksigen atomuna dəyişməsi nəticəsində hidantoinin izosteri olan 1,3-oksazol əldə olunmuşdur.

****

****

R1 və R2 vəziyyətlərə əvəzedicilərin əlavə olunması 3-cü vəziyyətdəki (R3) azot atomunun alkilləşdirilməsi zamanı epilepsiyaəleyhinə təsir güclənir, sedativ-hipnotik təsir kifayət qədər azalır.

****

****

**d) Suksinimid törəmələri**

****

 **Suksinimid Hidantoin Oksasolidindion**

Bu maddələr siklik birləşmələr olaraq hidantoinlərdə birinci vəziyyətdə yerləşən azot atomunun oksazolidindionlardakı oksigen atomunu əvəz edə bioizoster metil qrupundan əmələ gəlirlər. Bu maddələr daha çox pediatrik təcrübədə istifadə olunurlar.

Suksinimidlər oksazolidindionlardan fərqli olaraq yüksək terapevtik effektə və daha aşağı toksikliyə malikdirlər.

Etosuksimid bu qrupdan olan əb effektiv və tez tez istifadə olunan preparatdı.

Suksinimid törəmələri

****

 **Fensuksimid**

****

Sintezi:****

**Etosuksimid**

****

**e) Qlütarimidlər**

**Aminoqlütetimid**

****

**e) Asetilsidikçövhəri törəmələri**

****Bu qrupun daha fəal nümayəndələri kimi fenasemid və etilfenasemid qeyd olunmalıdır. Onların istifadəsi yan təsirlərinə görə (qaraciyər zədələnməsi, aqranulositoz və s.) məhduddur. Onlar bəzi psixomotor epilepsiya tipində istifadə olunurlar.

**Fenasemid** (fenilasetilsidikçövhəri)

**Etilfenasemid** (2-fenilbutirilsidikçövhəri)

**2. Benzodiazepinlər**

Benzodiazepin törəmələrin əksər nümayəndələri əsasən sedativ, yuxugətirici və anksiolitik preparatlar kimi istifadə olunurlar.

Bu qrup preparatlar toniko-klonik və ya parsial tutmalarda istifadə oluna bilərlər (məsələn, klonazepam) ancaq onların yan sedativ təsirləri ifadəolunmuş şəkildədir.

Benzodiazepinlərin istifadəsi zamanı tolerantlıq əmələ gələ bilər.

Bu maddələq QAYT-ın sinapslarda fəallığın artırırlar.

**Benzodiazepin törəmələri**

****

****

**Diazepam**

5-fenil-7-xlor-1-metil-1,3-dihidro2H-1,4-benzodiazepin-2-on

****

**Klonazepam**

5-(2-Xlorfenil)-7-nitro-1,3-dihidro-2H-1,4- benzodiazepin-2-on

****

**Klorazepat**

5-Fenil-7-xlor-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-3-karboksilat

**Klobazam** Frisium

****

1-Fenil-5-metil-8-xlor-1,2,4,5-tetrahidro-2,4-diokso-3H-1,5-benzodiazepin

1.5-benzodiazepin törəməsidir, daha aşağı sedativ təsirə malikdir.

Tolerantlıq törətmir, müxtəlif tip epilepsiya tutmalarında antikonvulsant maddə kimi istifadə olunur.

Metabolizmi:

****

**3. İkincili/üçüncülüтретичные спирты**

****

****

****

**Etxlorvinol**

1-xlor-3-etil-1-penten-4-in-3-ol

****

****

****

****

**4. Dibenzazepin törəmələri**

Bu birləşmələr quruluşuna görə üçsiklik antidepressantlara bənzəyirlər. Bunların epilepsiyaəleyhinə tətbiqi çox genişdir.

**Karbamazepin**

****

5H-Dibenz[b,f]azepin-5-karboksamit

Karbamazepin natrium kanalları blokada edərək neyronlarda təkrarlanan depolyarlaşmanın qarşısını alır.

Karbamazepinin sintezi:

****

Karbamazepinin metabolizmi:

****

**Okskarbazepin**

****

10,11-Dihidro-10-okso-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboksamid

Okskarbazepin ehtiyyatla həkim nəzarəti ilə istifadə olunmalıdır. Onun istifadəsi zamanı zərdabda natriumun səviyyəsi aşağı düşə bilər, ona görə də natriumun zərdabda səviyyəsi müəyyən vaxt intervalında yoxlanmalıdır.

**Likarbazepin.**

****

(RS)-10,11-Dihidro-10-hidroksi-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboksamid

Eslikarbazepin (Likarbazepinin prodərmanı)

****

(S)-10-Asetoksi-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-karboksamid

**5. Yağ turşularının törəmələri**

** Valproy turşusu**

** Valpromit**

**Natrium-valproat**

Bu maddələrin təsir mexanizmi dəqiq bilinməsədə hesab olunur ki, QAYT-ın səviyyəsini artırırlar.

**Tiaqabalin**

****

(−)-(3R)-1-[4,4-bis(3-metil-2-tienil)-3-buten-1-il]-3-piperidinkarboksilik turşu

QAYT-ın geriyə zəbtinin inhibitorudur.

**6. QAYT analoqları.**

Bu maddələr struktur baxımdan γ-aminyağ turşusuna bənzərdirlər və onların təklif olunması da bu neyrotransmitterin epilepsiyada rolunu nəzərə alaraq edilib. Bu maddələr QAYT-ın lipofil törəmələridirlər.

**QAYT**

**Viqabatrin**

**Proqabit**

**Tolqabit**

**Qabapentin**

Viqabatrin QAYT-transaminazanın fəal mərkəzi ilə birləşərək bu fermentin təsirini inhibə edir. MSS asan keçərək QAYT-ın səviyyəsini artırır, onan baş bə onurğa beyində parçalanmasının qarşısını alır. Viqabatrinin yalnız S(+) izomeri epilepsiyaəleyhinə təsirə malikdir.

****

**7. Hormonlar**

Kortikotropinlər və kortikosteroidlər kiçik epileptik tutmalarda öz üffüktini təsdiq ediblər. Barbituratlar bu hormonlarla birgə epileptik tutmaların aradan qaldırılması üçün istifadə olunurlar. Hormonların məlim ağırlaşmalarını nəzərə alaraq onlarla müalicəni stasionarda, həkim nəzarəti ilə parmaq lazımdır.

**8.Digər dərmanlar.**

**Lamotrijin**

3,5-Diamino-6-(2,3-dixlorfenil)-1,2,4-triazin

Epilepsiya, parsial, kloniko-tonik və generalizəolunmuş tutmaların böyüklərdə monoterapiyası və ya köməkçi terapiaysı uşaqlarda isə köməkşi terapiyası üçün istifadə olunur.

**Felbamat**

****

2-Fenilpropan-1,3-diol dikarbamad

N-metil-D-aspartat-qlütaman (NMDA) reseptorları ilə birləşir.

**S(-)-Levetirasetam**

(S)-α-Etil-2-okso-1-pirolidinasetamid

Digər epilepsiyaəleyhinə preparatlardan kimyəvi quruluşuna görə fərqlənir.

Təsir mexanizmi məlum deyil.

Adətən 16 yaşdan yuxarı pasiyentlərdə parsial tutmaların müalicəsi üçün istifadə olunur.

**Topiramat**



Fruktopiranoz quruluşlu sulfamat törəməsidir

Digər epilepsiyaəleyhinə preparatlardan fərqli olaraq tutmaların yayılmasının qarşısını alır.

**Zonusamit**



1,2-Benzizoksazol-3-metansulfonamid

Təsir mexanizmi tam bilinməsə də hesab edilir ki natrium və kalsium kanallarına təsir edir.

**İKİNCİLİ EPİLEPSİYAƏLEYHİNƏ VASİTƏLƏR**

**KARBONANHİDRAZANIN İNHİBİTORLARI**

**Asetazolamid**



5-Asetamido-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamid

Sidikqovucu vasitədir. Karbonanhidrazanın baş beyində fəallığını inhibə edərək epilepsiyaəleyhinə təsir göstərir. Kiçik epileptik tutmalar və psixomotor epilepsiyada istifadə olunur. Yan təsir kimi asidoz törədə bilir.