

# EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN YENİ ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Serap Saygı\*

*Yeni tanı konulan epilepsi hastalarının yaklaşık % 20-30' unda nöbetler; konvansiyonel antiepileptik ilaçlara (AEI) rağmen devam eder. Yeni AEI ihtiyacı vardır. Son yıllarda bir çok yeni AEI klinik kullanıma girmiştir. Çoğu yeni AEI ise dünyada bazı ülkelerde lisans almış (felbamat, gabapentin, lamotrigin, okskarbazepin, pirasetam, topiramet, tiagabin, vigabatrin, zonisamid) ve diğer bazı ilaçlarda da çalışmalar sürmektedir (levetirasetam, fosfenitoin gibi). Bu yazıda, yeni AEI (özellikle de lisans alanlar) ve intravenöz immünglobulin tedavisi a) indikasyonları ve nasıl başlanacakları, b) tedavi etkinlikleri ve yan etkileri, c) klinik farmakokinetikleri, ve d) etki mekanizmaları yönünden gözden geçirilecektir.*

**Anahtar kelime:** Yeni antiepileptik ilaçlar

## **New Antiepileptic Drugs: A review**

*Approximately 20-30 % of patients with newly diagnosed epilepsy do not have their seizures controlled with currently available antiepileptic drugs (AEDs). The clinical need for new AEDs is therefore clear. In recent years, several novel AEDs have been licensed around the world (felbamate, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepin, piracetam, tiagabin, topiramate, vigabatrin, zonisamid) and other promising drugs are in various stages of development (levetiracetam, fosphenytoin etc.). In this review, new AEDs (especially licensed drugs) and intravenous immunoglobuline therapy are discussed and described a) their indications and administration strategy, b) the therapeutic efficacy (including adverse effects), c) the clinical pharmacokinetics, and d) the mechanism of action.*

**Key word:** New antiepileptic drugs.

Epilepsi, toplumda yaklaşık %1 oranında görülür ve epileptik hastaların %20 ila %30'unda kullanılan konvansiyonel antiepileptik ilaçlara rağmen nöbetler devam eder. Yeni ilaç ve tedavi yaklaşımlarına ne kadar ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Nitekim, epilepsi tedavisinde kullanılan konvansiyonel ilaçların yanı sıra son 10-15 yıldır bir çok yeni antiepileptik ilacın klinik kullanıma verildiğini görmekteyiz. Bunların çoğu tesadüfen sentezlendiklerinden sonra antiepileptik etkileri anlaşılıp faz 1-2-3 çalışmalarına geçilmiştir. Ancak birkaç tanesi (vigabatrin, tiagabin gibi) epileptogenesis ve mekanizmalar gözönüne alınarak bilinçli sentezlenmişlerdir. Bu ilaçların denenirken baştan şanssızlıkları getirilen son kurallar nedeniyle, diğer ilaçlara rağmen nöbetler devam ediyorsa bunlara eklenerek denenmek zorunda oluşlarıdır. Plaseboya üstün bulunurlarsa diğer çalışmalara geçilebilmektedir. Oldukça zaman alan çalışmalar, ruhsatlandırılmaları geciktirmektedir. Ayrıca bu yeni ilaçlar öyle büyük yatırım ve çalışma maliyetleri ile kullanıma geçebilmektedirler ki sonuçta çok pahalı olarak satıl-

maktadırlar. Hastalara konvansiyonel ilaçlara göre 5-10 misli maliyetleri vardır. Ayrıca ülke ekonomisi düzeyinde de düşünüldüğünde hiç de azımsanamayacak maliyetleri olduğu görülecektir. Bu yüzden yeni geliştirilen ilaçların yan etki profilleri, konvansiyonel ilaçlara göre üstün olsa da yeni başlayan nöbetlerde ilk ilaç ve monoterapi olarak kullanımları kolay gözükmemektedir (okskarbazepin hariç). Bir de çok uzun kullanımda ortaya çıkacak yan etkiler de yeni geliştirilen antiepileptiklerde daha belli değildir.

İlaçlara rağmen nöbetleri devam eden veya konvansiyonel ilaçlarla yan etkiler görülen hastalarda yeni ilaçlar denenmek istendiğinde burada toplu bir döküm vererek hekimlere yardımcı olunmak istenmiştir. Aslında epilepsi sınıflaması iyi yapıldığında eğer cerrahiden fayda görecektir sendromlardan biri düşünülüyorsa yeni ilaçları da denemek zorunluluğu cerrahiden önce yoktur. Aşağıda da göreceğiniz gibi yeni ilaçların nöbetleri tamamen durdurma yüzdesi çok azdır (nöbetleri diğer ilaçlara dirençli olanlarda). Bu yüzden yeni ilaçlarda başarı diye verilen sonuçlar nö-

\*: Doç.Dr. Hacettepe Hastaneleri Nöroloji Ana bilim dalı, Ankara



betlerin % 50 veya daha çok oranda azalması şeklindedir. Cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiye reddeden ve konvansiyonel ilaçları tolere edemeyen veya bunlara cevapsız hastalarda bu yeni ilaçlar yeni bir umuttur. Ancak Türkiye’de yalnızca üçü bulunmaktadır (vigabatrin, lamotrigın ve okskarbazepin). Pirasetam ise zaten nootropik etkisi nedeniyle ülkemizde kullanılmaktaydı. Aşağıda bu yeni antiepileptiklerden bazıları, ülkemizde bulunanları daha detaylı olmak üzere etki mekanizmaları, yan etkileri, etkinlik ve dozları ile verilecektir. Kaynaklar zaten bu ilaçlarla ilgili son ayrıntılı gözden geçirmelerden ve bazı en son yayınlardan oluşmaktadır. İmmünglobulin tedavisinden de kısaca bahsedilecektir.

#### **Felbamat (17,23):**

Wallace Laboratuvarlarında 1954 yılında sentezlendi. Epilepsi tedavisinde kullanılabileceği 1982 yılında anlaşıldı. Klinik çalışmalarda çok ciddi bir yan etki olan aplastik anemi (1/2000 kişi/yıl) görülmesi üzerine 1994 yılında Amerika Birleşik Devlet’lerinde eğer çok gerekliyse sınırlı vakada kullanılabileceğine dair izin çıktı. Halen Türkiye’de olmayan bir ilaçtır.

Oral alındıktan sonra % 90’ı emilir; 2-6 saatte plazmada pik düzeye erişir. Yarı ömrü 13-30 saat arası değişir (DPH alanda kısa, VPA alanda daha uzun). Karaciğerde P450 sistemi tarafından metabolize edilir. Karaciğer ve böbrekten yarı yarıya itrah edilir. Dörtte biri proteine bağlanır.

Tablet formu 400 ve 600mgr. olarak bulunur. Erişkinlerde 60 mgr/kgr (3600 mgr) , çocuklarda 45 mgr/kgr/gün tavsiye edilir. Erişkinde ilk gün 1600 mgr/gün, ikinci gün 2400 mgr/gün, üçüncü gün 3600 mgr/gün gibi hızlı doz arttırımı yapılabileceği gösterilse de 1200 mgr/gün başlayıp (3-4 bölünmüş dozda), haftada, 2 haftada bir bu dozun iki katına (3600 mgr/güne kadar) çıkılması tavsiye edilir. Diğer ilaçlara eklendiğinde ilaç etkileşimleri unutulmamalıdır. DPH, VPA ve PB konsantrasyonlarını arttırabileceğinden bu ilaçların dozu % 20-30 azaltılmalıdır. CBZ’inin konsantrasyonunu azaltmakla birlikte epoxid metabolitini arttırır.

Nispeten geniş spektrumlu bir antiepileptik (hem parsiyel hem jeneralize epilepsilerde etkili) olsa da özellikle jeneralize epilepsilerde (Lennox-Gastaut sendromu gibi) görülen astatik nöbetlerde ve diğer jeneralize nöbetlerde eğer diğer ilaçlara cevap yoksa başlanabilir. Genel olarak % 30 hastada nöbetlerde % 50 veya daha çok oranda azalma olduğu bildirilmiştir. Bu oran astatik nöbetler için biraz daha yüksektir. Otoimmün bozukluğu ve kandiskrazileri olanlarda verilmez. Haftada bir kan sayımı ve karaciğer fonksiyon

testlerine bakılmalıdır. En önemli yan etkisi aplastik anemi olup, erken teşhis edilse de geriye dönüşsüz olabilir. Dermatit, hepatit, lenfadenopati yanı sıra gastrointestinal semptomlar, dengesizlik, çift görme, anksiyete, insomni gibi doza bağlı yan etkiler de gelişebilir. Takipte nöbetler üzerine etkisi yoksa kesilmelidir.

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber NMDA ile oluşan akımları bloke ettiği, GABA’erjik cevapları arttırdığı gösterilmiştir. Barbütirat benzeri module edici etkisi vardır. Muhtemelen NMDA reseptörü glisin bölgesinin kompetitif antagonisti veya non kompetitif allosterik antogonizm gösteriyor olabilir.

#### **Gabapentin (8,18,19):**

GABA yapısına benzer formülü olmakla beraber terapotik etkisinin postsinaptik GABA reseptörleri üzerinden olduğu şüphelidir. Halen Türkiye’de bulunmamaktadır.

Kan-beyin bariyerini L-aminoasit transport sistemi yolu ile geçer. GABA A ve B reseptörleri ile etkileşimi yoktur ve GABA yıkım ve geri alımı ile de ilgili değildir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekte ve diğer antiepileptiklerin mekanizmalarından farklı olduğu düşünülmektedir. Nöronal dokularda spesifik gabapentin bağlanma yerleri olduğuna dair deliller vardır.

Oral alımdan 3 saat sonra pik plazma düzeylerine ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Beyinde plazma düzeyinin % 80’i kadar bulunur. Metabolize edilmez ve değişmeden idrarla atılır. Diğer antiepileptiklerle etkileşimi yoktur.

Uykululuk, sersemlik, dengesizlik, yorgunluk gibi bazı yan etkiler bildirilmekle beraber ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Toksikolojik çalışmalarda farelerde pankreas benign tümörleri olabileceği gösterilmiştir ve insanda uzun süreli yan etkileri için yeterli süre geçmemiştir. Hayvan çalışmalarında teratojenik olduğuna dair bir sonuç çıkmamakla beraber insanda gebelikte kullanımına ait sonuçlar daha yoktur ve gebelikte tavsiye edilmez.

Diğer yeni ilaçlarda olduğu gibi çalışmalar parsiyel başlangıçlı ilaca dirençli nöbetleri olan vakalarda diğer ilaçlara ekleme ve plasebo kontrollü olarak yapılmış ve çalışmalarda 600, 1200, 1800, 2400 mgr/gün dozları kullanılmıştır. Plaseboya göre etkili bulunmuştur. Daha yüksek dozlarda da çalışmalar devam etmektedir (4800 mgr/gün gibi). Jeneralize epilepsi sendromlarında, parsiyel epilepside olduğu gibi etkili değildir.



Yeni tanı konan hastalarda ilk ilaç olarak CBZ ile karşılaştırmalı monoterapi çalışması tam sonuçlanmasa da etkinlik olarak CBZ daha etkili olarak gözükmemekte ancak yan etkiler açısından gabapentin belirligin üstünlük göstermektedir.

Kapsülleri 100-300-400 mgr.lık olarak vardır. Günde 300 mgr. olarak başlanıp her gün 300 mgr. arttırılarak 900 veya 1200 mgr/güne çıkarılır. Daha yavaş olarak 3-7 günde de doz arttırımı yapılabilir. Günlük doz üçe bölünmelidir. Çocuklarda klinik deneylerde 25-35 mgr/kg/gün denenmiştir. İlaç kesimi de 3-4 günde bir 300 mgr. azaltılarak yapılmalı, birden kesilmemelidir.

### **Lamotrigin** (6,7,15,16,20):

Lamotrigin, Wellcome firması tarafından , diğer antiepileptiklerin antifolat etkisinden yola çıkılarak, antifolat etkili ilaçlar araştırılırken sentezlendi ve antiepileptik etkisi olduğu ortaya çıkarıldı. Halen Türkiye'de de ruhsatlandırılmıştır. Ticari adı "Lamictal®" olup piyasada 5, 25, 50, 100 mgr. lık tabletleri vardır.

Presinaptik voltaj sensitif sodyum kanallarının patolojik fonksiyonunu baskıladığı düşünülmektedir. Glutamat salınımı, hızlı transient voltaj bağımlı içeri giren sodyum akımlarınca gelişen depolarizasyon ile olmaktadır. Bunu hızlı inaktivasyonun kısa periyodu izler. Süregelen hızlı ateşleme sırasında yavaş inaktivasyon prosesi tedricen gelişir ki bu da deşarji sonlandırmaya meyillidir. Lamotrigin, muhtemelen bu yavaş inaktivasyon durumuna etkilidir. Normal sinaptik iletme etkisi yoktur. Eksitator ve inhibitör transmitter salınımına ve postsinaptik reseptör fonksiyonuna etkisi yoktur. Sonuç olarak uzamış hızlı ateşlemeleeri, yavaş inaktivasyonu arttırarak bloke eder. Daha düşük deşarj hızında olan normal fizyolojik glutamat salınımına etkisi yoktur. Fenitoin ve karbamazepin gibi diğer sodyum kanalları üzerinden etkili ilaçlar gibi voltaj bağımlı olsa da , fenitoin LTG gibi (yavaş inaktivasyona etkili) selektif değildir. DPH ve CBZ normal sinaptik fonksiyonu da NMDA ve non NMDA reseptörleri ile ilişkili olarak inhibe ederler. LTG, kültüre rat nöronlarda kalsiyum akımlarını inhibe eder. Absans nöbetlerindeki etkisinin, etosüksimid gibi transient voltaj bağımlı kalsiyum akımları supresyonu yapmasına bağlı olup olmadığı bilinmemektedir.

Oral alındığında biyoyararlanımı çok iyidir. İdrardan %8'i deşişmeden atılır. Metabolitlerinin aktif olduğu düşünülmemektedir. Plazma proteinlerine %55 oranında bağlanır. Lineer farmakokinetiği vardır. Maksimum konsantrasyona 2-3 saatte ulaşır. Yarı ömrü ortalama 29 saattir (14-68 saat). Hepatik enzim indükleyici antiepileptik ilaçlarla alındığında (DPH ve

ya CBZ gibi) yarı ömrü azalırken (ortalama 15 saat olur), Valproik asit (VPA) ile birlikte alındığında uzar (ortalama 59 saat). VPA ve hepatik enzim indükleyici ilaçlar birlikte alınıyor ve bunlarla kombine edilecekse yarı ömrü hiç ilaç almayanlara benzer (ortalama 29 saat gibi). Oniki yaş altında bu rakamlar deşişiklik gösterebilir. Oral kontraseptif ve diğer antiepileptiklerin metabolizmalarını etkilemez. Bazı çalışmalarda CBZ-10,11-epoxid metabolitini arttırdığı gösterilmiştir. VPA ile birlikte alındığında absans nöbetleri üzerine sinerjistik etkisi olduğu iddia edilmektedir. CBZ ile alındığında CBZ yan etkilerini arttırabilir. VPA ile birlikte alındığında tremoru arttırabilir.

Etkili doz, VPA ile birlikte alındığında 100-200mgr/gün (çocuklarda 1-5mgr/kg) günde tek doz, diğer enzim indükleyen ilaçlarla birlikte alındığında 200-400mgr/gün (çocuklarda 5-15mgr/gün) günde iki doza bölünerek tavsiye edilir. Ancak ilk ilaç başlanırken az dozlarla başlanıp tedricen bu dozlara ulaşılır. VPA 'e LTG eklenecekse erişkinde 12,5-25 mgr/gün ile başlanır ve 2 hafta sonra bu dozun iki katına çıkarılır. İki haftada bir doz arttırılır. Diğer ilaçlara kombine başlandığında 50mgr/gün ile başlanıp 2 hafta sonra bu dozun iki katına çıkarılır. İlaç kesilirken de en az iki haftada kesilmesi nöbet artmalarını önlemek açısından tavsiye edilmektedir.

Yan etkilerinin dozla ilgili olarak asteni, çift görme, başağrısı, uykululuk, dengesizlik, başda sersemlik hissi, sinirlilik olabileceği bildirilmiştir. Karşılaştırmalı monoterapi çalışmalarında DPH ve CBZ'e göre sedasyon yan etkisi daha azdır. Konsantrasyon, iş ve okul performansı, davranış ve öğrenme güçlüğü olan hastalarda düzelme rapor edilmiş ve bu iyilik hali nöbet kontrolü ile ilgi değildir. Hayat kalitesi ile ilgili çalışmalarda bunlar gösterilmiştir. LTG, EEG çalışmalarında subklinik deşajları da suprese eder ve bunların kognitif fonksiyonlardaki düzelme üzerine etkisi olabilir.

Hematolojik ve hepatik fonksiyon testleri üzerine yan etkisi yoktur. En önemli yan etkisi % 2-3 hastada görülen rush (döküntü)dür. Makülopapüler döküntüler genellikle ilk 2 hafta içinde ortaya çıkabilir ve ilaç kesilince düzelir. Müköz membranları ve sistemleri tutan allerji daha az oranda görülür. Allerjik döküntü riski ilacın az dozlarda başlanıp yavaş doz arttırımına gidilmesiyle azaltılır. Ciddi yan etkiler, birer vaka olarak rapor edilen hepatik yetmezlik, lökopeni-septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon ve multiorgan yetmezliğidir. Altmışa yakın gebe hastada kullanıma ait bilgilerde teratojenik olduğuna dair bir problem bildirilmemekle beraber gebelikte kullanımı şimdilik tavsiye edilmemektedir.



LTG, gerek hayvan gerek klinik çalışmalarda geniş spektrumlu bir antikonvülsan profili çizmektedir. İlk klinik çalışmalar, ilaca dirençli parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan hastalarda diğer ilaçlarla kombine edilmesi şeklinde olmuştur. Ortalama %32 hastada nöbetleri %50 ve daha yüksek oranda azalttığı gösterildi. Piyasaya verilip de başka tip nöbetleri olanlarda da denendiğinde semptomatik jeneralize epilepsisi olanların atonik ve atipik absans nöbetleri üzerine de etkili olduğu bildirilmeye başlandı. Hatta jeneralize nöbetlere etkisinin parsiyel nöbetlere göre daha üstün olduğu görüldü. İdyopatik jeneralize epilepsilerde, ilaca dirençli vakalarda VPA ile kombine edildiğinde oldukça iyi sonuçlar alındı. Progresif myoklonik epilepsisi hastalarının bazıları bu ilaca iyi cevap verirken bazı hastalar da nöbetler artabilmektedir ve bu konudaki bilgiler yeterli değildir. Çocuklarda da idyopatik ve semptomatik jeneralize epilepsilerde (örn. Lennox-Gastaut sendromunda) etkili bulunmuştur. Semptomatik parsiyel epilepsilerde, jeneralize epilepsilerdeki gibi iyi değildir. Yazarın da katıldığı Türkiye çok merkezli açık bir çalışmada çoğu vaka parsiyel epilepsili idi ve 62 vakanın 26'sında orta -belirgin derecede nöbetler azalma göstermişti (15). Uzun süreli etkinlik çalışmalarında etkinin devam ettiği gösterilmiştir. Monoterapi çalışmalar da devam etmektedir. CBZ ve DPH ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda etkinlik benzer bulunmuştur. Yan etki profilinin ise daha iyi olduğu iddia edilmektedir.

#### **Okskarbazepin ( 10,11):**

Karbamazepin formülünden yola çıkılarak CBZ tolerabilitesini arttırmak amacıyla geliştirilmiş bir CBZ keto-analogudur. Türkiye'de ruhsatlandırılmış olup ticari adı "Trileptal®"dir. Oral tabletleri 300 ve 600mgr. olarak piyasada bulunur.

Etki mekanizması karbamazepine benzer ve voltaj bağımlı sodyum kanallarının oluşturduğu aksiyon potansiyellerinin yüksek frekanslı tekrarlayan ateşlemelerini inhibe eder.

Gastrointestinal absorpsiyonu tamdır ve aktif metabolitine çevrilir (MHD=10,11 dihidro-10 hidroksi-5H-dibenzoazepin 5-carboxamide). Lipofilik olduğundan kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçer. MHD'nin %38'i proteine bağlanır. Hemen tamamı böbrekten atılır. Plasentadan da kolaylıkla geçer. Anne sütünde plazma konsantrasyonunun yarısı kadar bulunur. CBZ'inin çoğu yan etkilerinden sorumlu epoxide formasyonu olmaz.

CBZ ile karşılaştırmalı çalışmalarda benzer etkinlik bulunmakla beraber ciddi yan etkiye okskarbazepin (OKSCBZ) ile daha az oranda görülmüştür.

CBZ'inin yan etki yaptığı veya etkisiz olduğu vakalarda OKSCBZ'e geçildiğinde bazı hastaların nöbetsiz hale geldiği bildirilmiştir.

En çok rapor edilen yan etkiler yorgunluk, baş ağrısı, sersemlik, dengesizliktir. Nöropsikolojik çalışmalarda kognitif fonksiyonların bozulmadığı bildirilmiştir. Sistemik yan etki olarak serum sodyum düzeylerinin düşmesi olabilir. Bazı karaciğer enzimleri hafif derecede yükselebilir. CBZ'e göre daha az olarak alerjik yan etkiler görülebilir. CBZ'e allerjisi olanlarda OKSCBZ'e geçildiğinde %27 oranında bu ilaca da allerji geliştiren olduğu görülmüştür. Gebelikte kullanımına dair yeterince veri yoktur. Yaklaşık 80 gebeliğin sonuçlarında 1 majör, iki minör anomali olmakla beraber gebelikte kullanımı için çalışmaların bitmesini beklemek gerekir.

OKSCBZ ve aktif metaboliti MHD eliminasyonu sitosolik redüktaz ile olur. P-450 sistemi indüklenmesi, CBZ'e göre daha az olur. Politerapide kullanımını bu durum daha avantajlı hale getirir.

CBZ'e göre doz arttırımı daha kolaydır. Çocuklarda 10mgr/kg başlanıp, 30mgr/kg'a kadar arttırılabilir. Erişkinde günde 600mgr ile başlanıp 900-3000mgr'a kadar çıkılabilir. Günde iki veya üç doza bölünüp verilir. OKSCBZ'inin 300 mgr'ı, CBZ'inin 200mgr'na denk gelir ve kolaylıkla CBZ'den OKSCBZ'e geçilebilir. Yalnızca politerapi durumlarında, CBZ'den OKSCBZ'e geçiliyorsa diğer antiepileptik ilaçların düzeylerinin de değişebileceği (enzim indüksiyonuna farklı etkilerinden dolayı) gözönünde bulundurulmalıdır. Epilepsi tedavisinde ilk ilaç olarak seçilebilir.

#### **Vigabatrin (4,5,614):**

Etki mekanizmasından yola çıkılarak geliştirilen birkaç antiepileptik ilaçtan biridir. Bilindiği gibi çoğu antiepileptik ilaçlar sentezlendikten sonra tesadüfen etkileri anlaşılmıştır.

Türkiye'de de ruhsatlandırılan ve ilaç piyasasında olan bu ilacın ticari adı "Sabril®" olup 500mgr.lık tabletleri bulunmaktadır.

Gama amino bütirik asit (GABA) 'in vinil eklenmiş analogu olup GABA'yı yıkan enzim olan GABA transaminazı irreversibl inhibe eder. Yüksek oranda suya çözünen bir aminoasittir. Hayvan ve insan çalışmalarında beyinde GABA düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Vigabatrin dozu ve GABA artışı lineer ilişki gösterse de doz ve etkinlik daha kompleks bir ilişki gösterir. Rat modelinde maksimal elektrik şok ile olan nöbetlere 5. Günden sonra cevap alınması, GABA transaminaz enziminin yeniden sentezlenme hızının



5 gün olduğunu göstermektedir.

Oral alımdan sonra pik plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır. Biyoyaralanımı %60-80 arasındadır. Yarı ömrü 5-7 saat arasındadır. Çoğu idrardan değişmeden atılır. Proteine bağlanmaz. Beyin omurilik sıvısında kandaki konsantrasyonunun % 10'u kadar bulunur. Hepatik enzim induksiyonu yapmaz. Diğer asidik aminoasitler kadar düşük oranda plasentadan geçer. Çocuklarda biyoyaralanımı daha düşük olduğundan aynı etki için daha yüksek dozlar gerekebilir. Çok yaşlılarda ve böbrek yetmezliği olanlarda atılım yarı ömrü uzar. Atılım yarı ömrü 5-8 saat arası olsa da biyolojik yarı ömrü günlerle ölçülür. Vigabatrin metabolize edilmediği ve idrardan değişmeden atıldığı için diğer antiepileptiklerle etkileşmemektedir. Klinik olarak anlamlı olmasa da DPH konsantrasyonunu %20 oranında azaltabilir.

Sedasyon ve yorgunluk en sık rapor edilen yan etkidir. İlacın tolere edilemeyip devam edilememesi %2 oranında görülür. Depresyon, konfüzyon, davranış anomalileri %5'e varan oranlarda rapor edilmiştir. Özellikle geçmişinde psikiyatrik problemler olanlarda (psikoz, depresyon öyküsü) dikkatli olmalıdır. Psikoz %1 oranında bildirilmiştir. İdyosenkratik yan etkiler bildirilmemiştir. Teratojenik yan etkiler için yeterli bilgi yoktur. Bildirilen gebeliklerde başka anti-epileptikler de VGB yanısıra alınmaktaydı. Kırksekiz gebelikte 4 major anomali bildirilmiştir. Köpek ve rodentlerde 30mgr/kg dozlarında reversibl ödem ve intramelyelinik vakuolizasyon yaptığı 1989'da rapor edilmişti. Maymunlarda bu gösterilemedi. Sekiz yıla kadar takipleri olan 500 vakanın MRI ve uyarılmış potansiyeller ile yapılan takiplerinde de buna ait deliller gösterilemedi. Elli cerrahi ve 10 otopsi vakasında da vakuolizasyon gösterilemedi. Ancak Krauss ve ark. 1998'de kronik VGB alan 38 hastanın 4'ünde retinal kon sistemde fonksiyon bozukluğuna bağlı bulanık görme ve görme alan daralması olduğunu rapor ettiler (14).

Erişkinde 2-4gr/gün, infantlarda 100-200mgr/kg/gün, çocuklarda 50-150 mgr/kg/gün tavsiye edilir. Erişkinde ilk başlarken günde 0.5 veya 1 gr ile başlayıp 1-2 haftada bir bunun iki katına çıkarılır. Günde bir veya iki doza bölünüp verilir. VGB, kesilirken de yavaş kesilmesi gerekir. Böylelikle ani ilaç kesilmelerinde görülen nöbetlerde kaçınılmış olur.

Klinik çalışmalarda 2-3gr/gün olarak ve parsiyel başlangıçlı ilaçlara dirençli nöbetleri olan vakalarda diğer ilaçlara ekleme şeklinde kullanılmıştır. Parsiyel nöbetlere etkili olduğu gösterilmişken sekonder jeneralize nöbetlere etkisi istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır. Yaklaşık vakaların yarısında parsiyel nöbetler

%50 veya daha çok oranda azalmaktadır. Uzun süreli takiplerde de çoğu hastada bu etkinin devam ettiği gösterilmiştir. Absans ve myoklonik nöbetleri olanlarda verilmemelidir. İnfantil spazmlarda ise etkilidir ve 1/3 hastada nöbetler durur. Çoğu hastada ise nöbetler belirgin derecede azalır. Spazmların kontrolüne rağmen progresif serebral deteriorasyon devam edebilir.

Yeni tanı konan hastalardaki diğer ilaçlarla karşılaştırmalı monoterapi çalışmalarının bazıları tamamlanmıştır. CBZ ile etkinlik çalışmasında nöbetsiz kalma oranı CBZ'e göre daha az (%32 vs %52) bulunmakla beraber hasta popülasyonunun heterojen olması bunda rol oynayabilir.

### **Tiagabine (10,22):**

Epilepsi tedavisinde, GABA geri alınımını önlemek üzere spesifik olarak sentez edilen yeni ilaçlardandır. Halen Türkiye'de yoktur. Ticari adı "Gabitril®"dir. Bir nipekotik asit türevidir.

Presinaptik nöronlarca GABA geri alınımını önleyerek GABA'yı artırır.

Oral alımdan 2 saat sonra pik plazma düzeyine ulaşır. Atılım yarı ömrü 4-9 saat arasındadır. Emilim ve atılımı lineer bir ilişki gösterir. Karaciğerde P450 sistemi tarafından metabolize edilir. Ancak bu enzim sistemini indüklediği ve inhibe etmediğine dair çalışma sonuçları vardır. Proteine %95 oranında bağlanır. Enzim indükleyen ilaçlarla birlikte alındığında dozu biraz artırılmalıdır. Klinik çalışmalarda 3 veya 4'e bölünmüş dozlarda 32 mgr/gün tiagabinin minimum etkili dozu olduğu, günde 64 mgr'a kadar çıkılabildiği gösterilmiştir. Başdönmesi, konsantrasyon güçlüğü, uyku bulantısı ve tremor gibi yan etkiler görülebilir.

Parsiyel nöbetleri (ilaca dirençli) olanlarda diğer ilaçlara eklenerek denendiğinde %25-46 oranında hastada nöbetleri %50 veya daha yüksek oranda azalttığı bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında geniş spektrumlu bir antiepileptik profili verdiği için şimdi diğer nöbet tiplerinde de denenmekte ve monoterapi karşılaştırmalı çalışmaları yapılmaktadır.

### **Topiramet (10,13):**

Antiepileptik profili CBZ ve DPH'e benzer. Halen Türkiye'de yoktur.

Zayıf bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Voltaj bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarını ve hızlı nöron ateşlemelerini bloke eder. GABA'ya bağlı klor akımlarını arttırdığı da gösterilmiştir. Glutamat reseptör subtiplerinden AMPA üzerinden de etkisi olabilir.



Yarı ömrü 18-24 saatdir. Proteine %14'den az oranda bağlanır. Hepatik ve renal atılımı vardır. CBZ'in düzeyini artırırken, DPH düzeyini düşürür. Böbrek taşı, kilo kaybı ve kognitif yan etkileri vardır. Hayvan modellerinde teratojeniktir. Bugüne kadar 22 gebelikte yalnızca 7 normal doğum olup, 7'sinde kürtaj veya düşük, bir hipospadias, bir intrauterin ölüm, 4 de bilinmeyen şekilde rapor edilmiştir.

Geniş spektrumlu bir antiepileptik olup parsiyel ve jeneralize nöbetlerde, Lennox-Gastaut sendromunda denemiştir. Parsiyel nöbetleri olan vakalarla yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda plaseboya göre etkili olduğu rapor edilmiştir.

#### **Zonisamide (10,18):**

Japonya'da 1972'de 1,2-benzisoxazol derivasyonlarından biri olarak sentezlendi ve rutin testlerde antikonvülsan etkisi anlaşıldı. Türkiye'de bulunmamaktadır.

DPH gibi intraselüler aksiyon potansiyellerinin süregelen tekrarlayan ateşlemelerini bloke eder. Nöbet propagasyonunun inhibisyonunun yanı sıra epileptojenik foküsdeki deşarjları da suprese ettiği gösterilmiştir. Sodyum ve T tipi kalsiyum kanalları blokajı ile nöronal hipersenkronizasyonu suprese eder.

Pik plazma düzeyine, oral alımından 2-5 saat sonra ulaşır. İdrar ile atılır. Proteine %50-60 oranında bağlanır. Plazma eliminasyon yarı ömrü 50-68 saattir.

Tabletleri 100mgr.lıktır. Bir veya ikiye bölünmüş dozlarda 100-200 mgr/gün başlanır. Bir yaşından büyük çocuklarda 2-4 mgr/kg/gün dozunda başlanır. Bir-iki haftada bir doz artırılır. Erişkinde 200-400mgr/gün, Çocukta 4-8mgr/kg/gün dozuna kadar çıkılabilir. İlaç kesimi de uygulanırken yavaş yavaş olmalıdır. CBZ ile kullanıldığında eliminasyon yarı ömrü 36 saate, DPH ile birlikte alındığında 27 saate kadar azalır. DPH, CBZ veya VPA ile birlikte alındığında plazma konsantrasyonu azalır. VPA veya DPH'inin proteine bağlanmalarını etkilemez.

Uykululuk, dengesizlik, anoreksi, konfüzyon gibi yan etkiler bildirilmiştir. Çalışmalarda %14 hasta yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmıştır (Amerika çalışması). Avrupa çalışmasında bu oran %3'dür. Japonya'da CBZ ile Zonisamide (ZNS) karşılaştırmalı çalışmada yan etki yüzdeleri benzer bulunmuştur. Anoreksi ise daha sıklıdır. Ayrıca çocuklarda ve yaz aylarında ölmek üzere terleme azalması ve ateş görülebilir. Bir çalışmada 505 hastanın 13'ünde böbrek taşı gelişmiştir. Geçmişte taş olanlarda bu daha sık olmaktadır. İdrarda sitrat konsantrasyonu azalmaktadır. Hipersensitivite reaksiyonları %6 oranında görülür. Hayvanlarda te-

ratojenik etkisi olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda ne olduğu bilinmediğinden gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Parsiyel nöbetlerde (sekonder jeneralize nöbetler dahil), tonik klonik nöbetlerde ve atipik absans nöbetleri olanlarda kullanıldığında etkili bulunmuştur. Geniş spektrumlu olduğu düşünülmektedir. Parsiyel epilepsili ve ilaca dirençli nöbetleri olanlarda diğer ilaçlara eklendiğinde %30 hastada nöbetlerin %50 veya daha çok oranda azaldığı gösterilmiştir. Monoterapi çalışmasında CBZ ile karşılaştırıldığında etkinliğin benzer olduğu gösterilmiştir. Progresif myoklonik epilepsilerde az vakada da denense etkili olduğu bildirilmiştir.

#### **Clobazam (CLB,10):**

CLB, 1,5-benzodiazepin olup Hoechst Firması tarafından geliştirilmiştir. Türkiye'de yoktur.

Klonazepamdan daha az sedatif yan etkileri vardır ve diğer benzodiazepinler gibi tonik klonik, absans, myoklonik, atonik nöbetlerde etkilidir.

Yarı ömrü 18 saat olup, aktif N-desmetil metabolitinin yarı ömrü 92 saatdir. Tek noktural doz şeklinde verilebilir. Etkili doz 0.5-1 mgr/kg/gün. CBZ, DPH ile birlikte alındığında CLB düzeyi artar. Kendisi de bu ilaçların toksisitesini artırabilir.

Sedasyon, dengesizlik, hafıza ve davranış problemleri yan etkilerindedir. Hatta psikoz bile bildirilmiştir. Diğer benzodiazepinlerde olduğu gibi etkisine tolerans gelişir ( neredeyse vakaların yarısında).

Vakaların yarısında nöbetler %50 veya daha yüksek oranda azalır. Nöbetsiz kalma oranı %14 oranındadır.

#### **Piracetam:**

GABA'nın siklik analogu olarak geliştirilmiştir. Ancak ne GABA'erjik etkisi vardır ne de GABA düzeylerini artırır. Etki mekanizması esasen bilinmemektedir. Nootropik etkileri nedeniyle zaten kullanılmakta olan bu ilaç Türkiye'de bulunmaktadır.

Antiepileptik etkisi 1978'de postanoksik aksiyon myoklonisi olan bir hastada etkili olduğunun gösterilmesi ile anlaşılmış ve bugüne kadar kortikal myoklonuslu ve progresif myoklonik epilepsili vakalarda denemiştir. Özellikle primidon, VPA veya klonazepam eklendiğinde oldukça faydalıdır.

Oral alındıktan sonra 1.5 saatte etkili düzeye ulaşır. Proteinlere bağlanmaz. Atılım yarı ömrü 5 saattir. İdrardan metabolize edilmeden atılır. Diğer antiepi-

leptik ilaçlarla etkileşimi yoktur.

Günde 2.4 gr. ile başlayıp , 3-4 günde bir dozu 4.8gr./gün arttırıp 20gr/güne kadar çıkılabilir. Hiperkinezi, kilo alımı, uykusuzluk, sinirlilik, depresyon görülebilir.

#### **Levatiracetam:**

Pirasetam'ın etil analogunun s-enantiomeridir. Halen ruhsatlandırılmamıştır ve Türkiye'de bulunmamaktadır. UCB Pharma Firması tarafından geliştirilmiştir.

Tam mekanizması bilinmese de GABA-Benzodiazepin-klor iyonofor kompleksi ve NMDA reseptörleri üzerinden indirek etkisi olabilir.

Pik plazma düzeyine yarım saatte ulaşır ve atılım yarı ömrü 5-8 saattir. DPH ile beraber alındığında DPH düzeyini artırır. Uykululuk, duyu durum değişiklikleri ve hafıza problemlerine yol açabilir.

Avrupa'da 500-1000 mgr/gün, Amerika'da 500-1500mgr/gün ile yapılan çalışmalarda (ilaca dirençli yaklaşık 300'er parsiyel başlangıçlı nöbet vakalarında) %22-40 oranında hastada nöbetlerde %50 veya daha fazla oranda azalma bildirilmiştir. %2-8 oranında nöbetsiz vakalar da vardır. Ancak 1998 yılı kongrelerinde takdim edilen bu sonuçların uzun süreli kullanım sonuçları yoktur.

#### **Fosfenitoin:**

Bir fenitoin prodrüğüdür. Fenitoin ile aynı etki mekanizması vardır. Status epileptikusda intramuscular kullanımı için geliştirilmiştir. DPH bilindiği gibi İM kullanıma elverişli değildir. Halen çalışmalar sürmekte ve ülkemizde bulunmamaktadır.

#### **İntravenöz İmmünglobulin tedavisi:**

İlk defa Pechadre (1977) intramusküler olarak, daha sonra Ariizumi (1983) intravenöz olarak epileptik hastalarda immünglobulin tedavisini denemişlerdir (21,1). Daha sonra bir çok çalışma yayınlanmıştır. West sendromu, Lennox Gastaut sendromu, Landau Kleffner sendromu gibi bir çok ilaca dirençli olduğu bilinen çocukluk çağı epilepsilerinin yanı sıra ilaca dirençli kriptojenik parsiyel epilepsilerde de denenmiştir (2,3,9,12,24). Vakaların yarısına yakınında nöbetlerde azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak çift kör plasebo kontrollü çalışmalar çok azdır. Doz ve süre konusunda da netlik yoktur. Bir çalışmada 100, 250, 400 mgr/kg dozları plasebo ile karşılaştırılmış ve doz- etki arasında ilgi olmadığı gösterilmiştir (4). Ayıklık olarak tekrar edilen dozlarda 3. aydan sonra sonuçlar plasebodan farklı değildir .

Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Eğer kan beyin bariyeri fiziki ve fonksiyonel olarak bozursa immünglobulinlerin direkt olarak beyine etkileri olabilir. Nöbetler kan beyin bariyerini bozabilir. IgG Fc parçası nöronlara myeline veya oligodendrositlere direkt olarak bağlanabilir. Voltaj bağımlı iyon kanallarına direkt etkileri olabilir. Patolojik otoantikorlar varsa (antinöral otoantikorlar membran depolarizasyonuna yol açabilirler). IgG bunlara etkili olarak hiperekzitabiliteyi önleyebilirler. Düşük Ig A düzeyi olan hastalarda immünglobulin tedavisinin daha etkili bulunması immünogenetik predispozisyon üzerine etkili olabileceklerini düşündürmektedir. Ayrıca polivalan IgG nonimmünoglobulin faktörleri (sitokinler, sitokin reseptörleri, MHC molekülleri gibi) de içerir ve bunlar da immünojik denge restorasyonunda yardımcı olabilirler.

#### **Kaynaklar:**

- 1- Ariizumi M, Shihara H, Hibio S ve ark: High dose gammaglobulin for intractable childhood epilepsy. Lancet 1983, II:162
- 2- Ariizumi M, Baba K, Hibio S ve ark: Immunoglobulin therapy in the West syndrome. Brain Dev. 1987, 9:421
- 3- Bartolomei F, Boucraut J, Barrie M ve ark: Cryptogenic partial epilepsies with anti-GM1 antibodies: a new form of immune-mediated epilepsy? Epilepsia 1996, 37(10): 922-926.
- 4- Ben-Menachem E: Vigabatrin. Epilepsia 1995, 36(Suppl 2): 95-104.
- 5- Ben- Menachem E, French J: Vigabatrin. A Comprehensive Epilepsy Textbook (Eds: Engel J, Pedley TA) Lippincott -Raven Philadelphia 1997, 1609-1618.
- 6- Beydoun A: Monotherapy trials of new antiepileptic drugs. Epilepsia 1997, 38(suppl9):21-31.
- 7- Binnie CD: Lamotrigine. A Comprehensive Epilepsy Textbook (Eds: Engel J, Pedley TA) Lippincott -Raven Philadelphia 1997, 1531-1540.
- 8- Chadwick D, Browne TR: Gabapentin. A Comprehensive Epilepsy Textbook (Eds: Engel J, Pedley TA) Lippincott -Raven Philadelphia 1997 1521-1530.
- 9- Fayad MN, Choueiri R, Mikati M: Landau-Kleffner syndrome consistent response to repeated IV Ig doses: a case report. Epilepsia 1997, 38 (4):489-494.
- 10- Fisher R, Blum D: Clobazam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate and other new antiepileptic drugs. Epilepsia 1995, 36(Suppl 2):105-114.
- 11- Gram L: Oxcarbazepine. A Comprehensive Epilepsy Textbook (Eds: Engel J, Pedley TA) Lippincott -Raven Philadelphia 1997, 1541-1546.
- 12- Illum N, Taudorf K, Heilmann C ve ark: Iv Ig: a single blind trial in children with Lennox Gastaut syndrome. Neuropediatrics 1990, 21:87.



- 13- Kramer LD, Reise RA: Topiramate. A Comprehensive Epilepsy Textbook (Eds: Engel J, Pedley TA) Lippincott –Raven Philadelphia 1997, 1593-1598.
- 14- Krauss GL, Johnson MA, Miller RN: Vigabatrin associated retinal cone system dysfunction: ERG and ophthalmologic findings. Neurology 1998, 50:614-618.
- 15- Lamotrigin deęerlendirme raporu 1996, Istanbul.
- 16- Motte J, Trevathan E, Arvidson JF ve ark: Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. New England J Med. 1997, 337:1807-1812.
- 17- Leppik IE: Felbamate. Epilepsia 1995, 36 (Suppl 2):66-72.
- 18- Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW: A new antiepileptic drugs: a systemic review of their efficacy and tolerability. Epilepsia 1997, 38(8):859-880.
- 19- Mclean MJ: Gabapentin. Epilepsia 1995, 36 (Suppl 2):73-86.
- 20- Messenheimer JA: Lamotrigine. Epilepsia 1995, 36 (Suppl 2): 87-94.
- 21- Pechadre JC, Sauvezie B, Osier C, Gibert J: Traitement des encephalopathies epileptiques de l'enfant par les gamma glubilenes. Rev EEG Neurophysiol 1977, 7:443
- 22- Sommerville KW: Tiagabine. Epilepsy: A Comprehensive Epilepsy Textbook (Eds: Engel J, Pedley TA) Lippincott –Raven Philadelphia 1997, 1645-1653.
- 23- Theodore WH: Felbamate. Epilepsy: A Comprehensive Epilepsy Textbook (Eds: Engel J, Pedley TA) Lippincott –Raven Philadelphia 1997, 1509-1514.
- 24- Van Rijkevorseel, Harmant K, Delire M ve ark: Treatment of refractory epilepsy with Iv Ig: results of the first double blind close finding clinical study. In J Clin Lab Res. 1994, 24:162-166.