

PARSİYEL NÖBETLERİN TEDAVİSİ

Standart antiepileptik ilaçların karşılaştırmalı çalışmaları

Erhan Bilir*, Bijen Nazlıel**

Basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler yetişkin yaşta başlayan nöbetlerin yaklaşık hepsini oluşturmaktadır. Bütün hastaların yaklaşık 3/4'ü karbamazepin (CBZ), difenilhidantoin (PHT) ve sodyum valproat (VPA) ile tedavi edilmektedir. Parsiyel epilepsili hastalardaki karşılaştırma çalışmaları sistematik olarak gözden geçirilerek, bir antiepileptik ilacın diğerlerine göre yan etki ve nöbetleri kontrol etme açısından üstünlüğü olup olmadığı araştırıldı. CBZ, PHT veya VPA ile tedavide nöbetsiz kalan hasta oranında önemli bir fark yoktu. Sonuç olarak, bu ilaçlar parsiyel epilepsili hastaların tedavisinde benzer etkinlikte görünmektedir. Akut ve doza bağımlı santral sinir sistemi yan etkileri de CBZ, PHT ve VPA tedavileri ile aynı sıklıkta oluşmuştur.

Anahtar sözcükler: Difenil hidantoin, karbamazepin, valproat, parsiyel nöbet, etkinlik, yan etki

Treatment of partial seizures: Comparison studies of standard antiepileptic drugs

Simple partial, complex partial and secondary generalized seizures account for nearly all adult onset cases. Approximately 3/4 th of all patients are treated with carbamazepine (CBZ), diphenylhydantoin (PHT), and sodium valproat (VPA). A systematic review of comparative studies of patients with partial seizures is done to evaluate whether one antiepileptic agent is superior to others in terms of side effects and controlling seizures. The percentage of patients who became seizure free was not significantly different with CBZ, PHT or VPA. In conclusion, these antiepileptic drugs appear to have similar efficacy in the treatment of partial seizures. Acute and dose-related central nervous system side effects also occurred with equal frequency with CBZ, PHT and VPA treatment.

Key words: Diphenylhydantoin, carbamazepin, valproate, partial seizures, efficacy, side effects

Basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler yetişkin yaşta başlayan nöbetlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bütün hastaların yaklaşık 3/4'ü karbamazepin (CBZ), difenilhidantoin (PHT) veya sodyum valproat (VPA) ile tedavi edilmektedir(15).

Parsiyel nöbetlerin tedavisinin değerlendirilmesinde bugüne kadar yapılan ve hasta sayısı en fazla olan 2 çalışma ABD'de Mattson ve ark. tarafından

gerçekleştirilmiştir (8,9). VA (Asker yaralıları ve ailelerinin tedavi edildiği hastaneler) çalışmaları olarak bilinen bu çalışmaların ilki 1985'de tamamlanmıştır. Çok merkezli, random ve çift kör yöntemle yapılan bu çalışmada parsiyel nöbetleri olan 622 yetişkin hasta karbamazepin (CBZ), difenilhidantoin (PHT), fenobarbital (PB) ve primidon (PM) ile tedavi edilerek karşılaştırılmışlardır (8). Ancak bu çalışmaya VPA dahil edilmemiştir. Çalışmada 2 yıllık takipte 1 yıl nöbetsiz kalan hasta oranları değerlendirilmiştir. Hastalar bazen sekonder jeneralizasyon gösteren parsiyel nöbetli hastalar (P+/-SG) ve yalnızca sekonder jeneralizasyonu olan parsiyel nöbetli hastalar (PSG) şeklinde 2 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Birinci grupta CBZ ve PHT ile en yüksek, PB ile orta, ve PM'la ise en düşük başarı oranı elde edilmiştir. PM'nun başarı-

*: Doç. Dr.

** : Uzman Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

1. Ulusal Epilepsi Kongresi, 11-13 Haziran 1998, İstanbul Satellit sempozyumunda sunulmuştur.

sızlığı temel olarak tolere edilemeyen akut toksik etkilerle bağlanmıştır. Fenitoin kullananlarda dismorfik yan etkiler, hipersensitivite ve kognitif fonksiyon bozukluklarına daha sık rastlanmıştır. İkinci grubu oluşturan, yalnızca sekonder jeneralizasyonlu parsiyel nöbetlerin kontrolünde ise ilaç etkinlikleri açısından önemli bir fark saptanamamıştır. Çalışma sonucunda parsiyel başlangıçlı nöbetlerin monoterapisinde ilk tercih edilecek ilacın CBZ veya PHT olduğu yorumu yapılmıştır.

CBZ ve PHT ile parsiyel başlangıçlı nöbetlerin çoğunda istenilen başarının sağlanamaması ve VPA'nın primer jeneralize nöbetler kadar parsiyel başlangıçlı nöbetlerde de etkin olduğunun bilinmesi nedeniyle yetişkinlerde bu tip nöbetlerde VPA ile CBZ tedavisini karşılaştıran ikinci büyük VA çalışması 1985'de başlatılmıştır (9). 13 VA hastanesinde 1-5 yıl süreyle ve aynı yöntemle, 206 P +/-SG'lı ve 274 PSG'lı hasta takip edilmiştir. Sonuçta VPA'nın PSG'li hastalarda CBZ kadar etkili olduğu, kompleks parsiyel nöbetlerde ise CBZ'nin daha etkili olduğu vurgulanmıştır. CBZ'nin deri döküntüsü dışında VPA'a göre daha az yan etki oluşturduğu belirtilmiştir. Ancak ikinci VA çalışması çok fazla tenkit toplamıştır. Fransa, İspanya ve özellikle İngiltere'den çok sayıda araştırmacı çalışma sonucunu desteklememiştir (4, 7, 14). Daha önceki çalışmalarda her iki ilacın benzer etkinlik ve güvenilirlikte olduğunun gösterilmesi, bu çalışma sonucu ile uyumsuzluk göstermiştir. (1,3,5,20). Çalışmada en çok eleştiri çeken durumlar, etkinlik analizinin ilk 1 yıllık takipte yapılması, ilk 1 yıl sonunda ilaca bağlı olmayan nedenlerle çok sayıda hastanın çalışma dışı bırakılması, nöbet başlangıç yaşının 37 ve yaş ortalamasının 47 olması ve bu ortalamanın yüksek bulunmasıydı. Ortalama epilepsi süresinin 8 yıl olması (hastaların yalnız %50'si yeni tanı almış hastalar), bazı hastaların önceden tedavi gördüğünün tespit edilmesi, ilaçların tedrici artırılması yerine maksimum doza hızla ulaşılması, VPA'nın teröpatik düzeyinin <100 yerine <150 kabul edilmesi (VPA'nın toksik etkilerinin fazla çıkma nedeni), erkek/kadın oranınının 50/50 yerine 93/7 olması ve nöbetlerin ayrımında sekonder jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbet öyküsüne bakılmaksızın hakim olan nöbet tipine göre gruplandırma yapılması çalışmanın güvenilirliğini etkilemişti. Bilgilerin değerlendirilmesinde etkin metotların kullanılmaması ve istatistik çalışmalarının güvenilir olmaması da hayal kırıklığı yaratmıştı.

VA Çalışma Grubunun bu çalışmalarından önce ve daha yakın tarihlerde, parsiyel epilepsili hastalardaki önemli ve büyük ilaç karşılaştırma çalışmaları Callag-

han ve ark. (1985), Turnbull ve ark. (1985), Richens ve ark. (1994), Tallis ve Easter (1994) ve Heller ve ark. (1995) tarafından gerçekleştirilmiştir (1,6,19,20). Bu çalışmalar dışındaki çalışmalardan, hasta sayısı az ve sonuçlar nöbet tipine göre karşılaştırılmadığından bahsedilmeyecektir.

Callaghan ve ark. prospektif, çift kör, paralel grup çalışmasında, daha önce hiç tedavi görmemiş, nöbetlerinde bazen sekonder jeneralizasyon olan parsiyel nöbetli 79 hastada CBZ, PHT ve VPA etkinliğini karşılaştırmışlardır (1). 4-72 yaşlarındaki hastalar 14-24 ay takip edilmiştir. 3 ay nöbetsiz kalma oranına göre sonuçlar CBZ'de %35, PHT'nde %57 ve VPA'da %44 bulunmuştur. 3 ilacın da parsiyel nöbetlerde etkili olduğu ve ilaçlar arasında etkinlik açısından önemli istatistiksel bir fark bulunmadığı saptanmıştır. Tedavi öncesi nöbet sayısının az olması ve epilepsinin kısa süreli olması iyi birer faktör olarak değerlendirilmiştir.

Turnbull ve arkadaşları randomize, paralel grup çalışmasında toplam 140 hastanın 47'sinde parsiyel nöbetleri nedeniyle PHT ve VPA'nın etkinliğini karşılaştırmışlardır(20). 16-70 yaşlarındaki hastalar en az 2 yıl süreyle takip edilmiştir. 2 yıl nöbet geçirmeyen hastaların %26'sı PHT, %30'u VPA kullanan hastalardı. PHT ve VPA arasında etkinlik açısından önemli bir fark bulunmamıştır.

Heller ve ark. İngiltere'de Tıp Araştırma Konseyi (TAK) ile 2 merkezli bir çalışmada prospektif, randomize ve paralel grup çalışması yürütmüşlerdir (6). 16 yaş ve üstünde yeni tanı almış, nöbetlerinde bazen sekonder jeneralizasyon gösteren 185 parsiyel nöbetli hastada CBZ, PHT ve VPA'nın uzun süreli etkinlik karşılaştırması yapılmıştır. En az 3 yıl takip edilen hastaların 6 aylık remisyonda kalmaları, 3 ilaç için de %51 oranında bulunmuştur (6,10). 3 yıllık takip de ise remisyonda kalan hastaların sayısı giderek düşmüştür. Üçüncü yıl sonunda remisyonda kalma oranları CBZ, PHT ve VPA için sırasıyla % 21, %28 ve %28 olarak tespit edilmiştir.

Richens ve ark. İngiltere'de randomize, paralel grup çalışmasında yeni tanı almış, nöbetlerinde bazen sekonder jeneralizasyon gösteren parsiyel nöbetli 143 hastada CBZ ve VPA'nın uzun süreli etkinlik ve güvenilirlik karşılaştırmasını yapmışlardır (16). 16 yaş ve üstündeki hastalar TAK protokolü ile 22 merkezde 3 yıl boyunca takip edilmiştir. 6, 12 ve 24 aylık kontrollerde iki ilacın etkinliği arasında önemli bir fark bulunamamıştır. 1 yıl remisyonda kalma CBZ de % 82, VPA de %80 olarak tespit edilmiştir. 2'nci yıl sonunda kontrol oranı da % 60 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da ilk 6 ayda VA çalışması gibi, CBZ alanlarda deri döküntüsü VPA alanlara

Tablo I: Parsiyel Nöbetli Hastaların Farklı Antiepileptik İlaçlarla Tedavi Çalışmalarının Özeti

Çalışma Adı	Yaş	Protokol	Nöbet Tipi	Hasta No	Takip Süresi	Nöbetsiz Süre	Nöbetsiz Kalan Hasta %'si		
							CBZ	PHT	VPA
Mattson ve ark 1985	18-70	ÇK-P	P+/-SG Yalnız PSG	265	2 Yıl	12 Ay	43	26	
				357			48	43	
Mattson ve ark 1992	18-70	ÇK-P	P+/-SG Yalnız PSG	206	2 Yıl	12 Ay	32		23
				274			45		40
Callghan ve ark. 1985	4-72	ÇK-P	P+/-SG	79	14-24 Ay	3 Ay		26	30
Heller ve ark 1995	>16	R-P	P+/-SG	185	3 Yıl	6Ay	51	51	51
Richens ve ark 1994	>16	R-P	P+/-SG	143	3 Yıl	1 Yıl	82		80
Tallis ve Easter 1994	>60	R-P	P+/-SG	149	>12 Ay	6 Ay		76	78
So ve ark 1992	10-70	ÇK-P	P+/-SG	33	1 Yıl	6Ay	64		64
Turnbull ve ark 1985	16-70	R-P	P+/-SG	47	>2 Yıl	2Yıl		26	30

CBZ=Karbamezapin; PHT=Fenitoin; VPA=Valproat; ÇK-P=Çift kör-paralel, PSG= Sekonder jeneralize parsiyel nöbet, P+/-SG= Sekonder jeneralizasyon gösteren veya göstermeyen parsiyel nöbet

oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. (%11,2 /1,7). Ayrıca yan etkiler nedeniyle CBZ kullananların %15'i, VPA kullananların %5'i tedaviyi bırakmak zorunda kalmışlardı.

Son olarak Tallis ve Easter TAK protokolü ile yeni tanı almış 149 hastada randomize, paralel grup çalışması ile PHT ve VPA etkinliklerini karşılaştırmıştır.(19). Çalışmaya nöbetlerinde bazen sekonder jeneralizasyon gösteren parsiyel nöbetli hastaların yalnızca 60 yaş ve üstündekileri dahil edilmiştir. En az 12 aylık takipte 6 ay nöbetsiz kalan hastaların oranı PHT kullananlarda % 76, VPA kullananlarda % 78 bulunmuştur. Remisyon oranlarının yüksek olması yaş faktörüne bağlanmıştır.

ABD'de az sayıda hasta içeren bir çalışmada da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. So ve ark.(1992) yeni tanı almış veya yetersiz tedavi gören 10-70 yaşları arasındaki 33 kompleks parsiyel nöbetli hastada randomize, çift kör ve paralel grup çalışması ile CBZ ve VPA'nın etkinliklerini karşılaştırmıştır (18). 24 haftalık dönemde CBZ alanların %64'ü, VPA alanların da

%64'ünde nöbetler kesilmiştir. VPA kullananlarda görülen kilo alma ve tremör CBZ kullananlara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazlaydı.

Hasta sayıları, çalışma protokolleri, takip süreleri ve etkinlik ölçümleri farklı olmasına rağmen tüm çalışmalar sistematik olarak incelendiğinde, parsiyel nöbetlerin tedavisinde CBZ, VPA ve PHT'nin etkinlikleri arasında önemli fark gözlenmemektedir(10,17). 3 ilaç da parsiyel nöbetlerin tedavisinde ilk tercih olarak kullanılabilir. Bu ilaçların başarısı, yalnızca sekonder jeneralizasyonu olan parsiyel nöbetli hastalarda, nöbetlerinde bazen sekonder jeneralizasyon gösteren, bazen göstermeyen parsiyel nöbetli hastalara oranla daha yüksektir.

Yan Etkilerin Karşılaştırılması:

Hem primer JTK hem de parsiyel başlangıçlı nöbetlerde CBZ, PHT ve VPA yan etkilerini karşılaştıran, toplam 9 çalışma vardır (1,2,6,8,9,11,12,14). Tüm çalışmalarda yan etkilerin belirlenmesinde kullanılan metodun önemi büyüktür. Farklı çalışmalarda %10-%69 arasında değişen yan etkiler bildirilmektedir (10).

Çalışmalarda ilaca özgü yan etki olarak CBZ'a bağlı dizziness, PHT'e bağlı dış eti hipertrofisi, ataksi ve VPA'a bağlı kilo alma ve tremor dikkati çekmektedir.

Çok fazla tenkit edilen 2'nci VA çalışmasında tremor, CBZ kullananlarda VPA kullananlara oranla daha düşük oranda gözlenmiştir. Bu çalışmada VPA kullananların % 12'sinde ciddi tremor bildirilmektedir (9). Ramsay ve ark. ise çalışmalarında tremor insidansını %4'e karşı %6 olarak bildirmiştir(13). VA çalışmasında tremorun yüksek oranda görülmesinin nedeni, muhtemelen VPA plazma ilaç seviyelerinin daha yüksek tutulmasına bağlıdır.

Tüm çalışmalar gözden geçirildiğinde, yan etkilere bağlı olarak çalışma dışı bırakılma en düşük olarak %5.7 oranında VPA'da görülmektedir. Bu oran PHT'nde % 12.5, CBZ'de %12.7'dir. Deri döküntüsü nedeniyle tedaviyi bırakma CBZ ile %6.8, PHT ile %6.0 iken VPA ile %1.3 oranında görülmüştür. (10). VPA ile en düşük oranda deri döküntüsüne rastlanmıştır. Bu oran diğer ilaçlarla karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak akut ve doza bağlı santral sinir sistemi yan etkileri CBZ, PHT ve VPA tedavisinde benzer orandadır. Bu yan etkiler kronik kullanımdan sonra azalma göstermiştir. Kilo alma ve tremor VPA için, dizziness CBZ için, ataksi ve dış eti hipertrofisi PHT için ilaca özgü yan etkiler olarak düşünülmektedir. Sonuç olarak ilaçlar iyi tolere edilmiş olup %9.9 oranında yan etkiler nedeniyle hastalar çalışmalara devam edememiştir. Ciddi yan etki ve döküntü en düşük oranda VPA ile tedavi gören hastalarda bildirilmiştir (10).

Kaynaklar

- 1- Callaghan N, Kenny RA, O Neil BB et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 639-644
- 2- Crawford P, Chadwick D. A comparative study of progabide, valproate and placebo as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49: 1251-1257
- 3- De Silva MM, McArdle B, McGrown M, et al. Monotherapy for newly diagnosed childhood epilepsy: a comparative trial and prognostic evaluation. *Epilepsia* 1989; 30: 662 Abstract
- 4- Hernandez -Vidal A. Valproate versus carbamazepine for seizures. *N Eng J Med* 1992; 328: 208
- 5- Heller AJ, Chesterman P, Erwes RDC, et al. Monotherapy for newly diagnosed adult epilepsy: a comparison trial and prognostic evaluation. *Epilepsia* 1989; 30: 648. Abstract
- 6- Heller AJ, Chesterman P, Elwes RDC et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: A randomised comparative monotherapy trial. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 44-50
- 7- Johnson T. Valproate versus carbamazepine for seizures. *N Eng J. Med* 1992; 328: 208.
- 8- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondary generalized tonic-clonic seizures. *N. Eng J. Med* 1985; 313: 145-151
- 9- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF and the Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No.264 Group. A comparison of valproate with carbamazepine for treatment of complex partial seizures and secondarily tonic-clonic seizures in adults. *N. Eng J. Med* 1992; 327: 765-761
- 10- Ramsay RE and deToledo J. Tonic-Clonic Seizures : A systematic review of antiepilepsy drug efficacy and safety. *Clinical therapeutics* 1997; 3: 433-446
- 11- Ramsay RE, Rowan AJ, Slater JD et al. Effect of age on epilepsy and its treatment: Results from VA Cooperative Study. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 8): 91 A. Abstract.
- 12- Ramsay RE, Wilder BJ, Bruni J. A double blind study comparing carbamazepine with phenytoin as initial seizure therapy in adults. *Neurology*. 1983; 33: 904-910
- 13- Ramsay RE, Wilder BJ, Murphy JV, et al. Efficacy and safety of valproic acid vs phenytoin as sole therapy for newly diagnosed primary generalized tonic-clonic seizures. *J. Epilepsy*. 1992; 5: 55-60
- 14- Reynolds EH, Heller AJ, Chadwick D. Valproate versus carbamazepine for seizures. *N. Eng J. Med* 1992; 328: 207-208
- 15- Reynolds EH, Shorvon SD. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia* 1981; 22: 1-10
- 16- Richens A, Davidson DLW, Cartledge NEF, Easter D. A multicenter comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 682-687
- 17- Richens A and Perucca E. General principles in the drug treatment of epilepsy. In: Laidlaw J, Richens A and Chadwick D (eds). *A Textbook of Epilepsy*, 4th Edn. Southampton, London, 1993; 3-23
- 18- So EL, Lai CW, Pellock J, et al. Safety and efficacy of valproate and carbamazepine in the treatment of complex partial seizures. *J. Epilepsy* 1992; 5: 149-152
- 19- Tallis R, Easter D. Multicenter comparative trial of valproate and phenytoin. *Epilepsia*. 1994; 35 (suppl 7): 62. Abstract
- 20- Turnbull DM, Howel D, Rawlings MD, Chadwick DW. Which drug for adult epileptic patient: Phenytoin or valproate? *BMJ* 1985; 290: 815-819