

# Epilepsi Tedavisinde İlaç Seçimi; Yeni Antikonvülsan İlaçlar

**Müjgan Sönmez**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Trabzon, Prof.Dr.

Çocukluk çağında epilepsi görülme sıklığı %0.5 ila %1 arasındadır. Bu çocukların yaklaşık %25'inde kontrol edilemeyen nöbetler vardır. Kontrol edilemeyen nöbetler gelişimsel, tıbbi ve psikolojik bozukluklara neden olur. Epilepsi tedavisinde temel dayanak antiepileptik ilaçlardır (AED). Tedavide başarının sağlanması için önemli noktalar; patofizyolojiyi belirlemek ve doğru etkili AED'yi seçebilmektir. AED seçiminde önemli olan faktörler; nöbet tipi, ilacın etkinliği, yan etkileri, tolere edilebilirliği, ilaç etkileşimleri, kullanım kolaylığı ve fiyatıdır.

Antiepileptik ilaçlar;

1- Eski antiepileptikler; fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, etosüksimid, valproik asid ve benzodiazepinler'dir. Yan etkileri yüksek olmasına rağmen halen ensik kullanılan ilaçlardır.

2- Yeni AED'ler: felbamat, gabapentin, lamotrijin, topiramet, tiagabin, okskarbazepin, levitirasetam ve zonisamid'dir.

3- İkinci tercih ilaçlar: benzodiazepinler, özellikle klonazepam ve klobazam, metosüksimit, asetazolamid, etotoin ve sultiam'dır. Bu grup ilaçların etkinliği düşüktür ve daha yüksek yan etkiye sahiptirler. Eski antiepileptiklerle %70 nöbet kontrolü sağlanırken %30 dirençli nöbet oluşumu sözkonusudur. 1993 yılından itibaren felbamat ile birlikte yeni AED'lerin tedaviye girişi sözkonusu olmuştur. Yeni antiepileptik ilaçların daha az yan etkileri vardır. Gabapentin dışında tüm yeni ilaçların yoğun ve lineer bir emilimi ve lineer atılım farmakokinetikleri sözkonusudur. Otoindüksiyon olayı görülmez. Tiagabin dışında proteine bağlanımları azdır. Daha iyi tolere edilirler. İlaç etkileşimleri azdır.

## Felbamat (Felbatol)

14 yaş üzeri çocuklarda monoterapi veya parsiyel yada tonik klonik nöbetlerde ek tedavi olarak etkindir. Ayrıca Lennoux-Gestaut sendromlu (LGS) çocukların parsiyel, jeneralize ve atonik nöbetlerinde etkili bir ilaçtır. GABA aktivitesini artırır. Eksitator aminoasit reseptöründeki iyon kanallarını ve voltaja bağımlı sodyum kanallarını inhibe eder. 15-45 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Hepatotoksisite ve aplastik anemiye neden olduğundan kullanımı kısıtlanmıştır. Yalnızca dirençli epilepsisi olan hastalarda iki haftada bir karaciğer ve kemik iliği fonksiyonlarının rutin olarak monitorize edilmesi ile kullanılabilir.

## Gabapentin (Neurontin)

Üç yaş üzeri çocuklarda parsiyel epilepsi tedavisinde ek tedavide, 2 yaş üzeri çocuklarda sekonder jeneralizasyonu olan ve olmayan parsiyel nöbetlerin tedavisinde ek tedavide, 12 yaş üzeri çocuk ve erişkinlerde monoterapide kullanılmaktadır. GABA'ya sikloheksil grubu eklenmesiyle oluşur, GABA reseptörlerine bağlanmaz. Etki mekanizması bilinmiyor. 5 mg/kg/gün dozunda başlanır ve 3 gün arayla doz artırılabilir. 8-35 mg/kg/gün, 3 doz kullanılır. Antiasitlerle alım emilimi azalır. 2 saat ara ile verilmelidir. Yiyecekler emilimini etkilemez. Hızlı titrasyon olması, metabolize edilmemesi, ilaç-ilaç etkileşiminin olmaması, renal atılımının olması, yan etkilerinin hafif olması, hepatik yan etkilerinin olmaması önemli avantajlarıdır. Baş dönmesi, ataksi, nistagmus, halsizlik, kilo artışı (%5) görülebilir. LGS'de absans ve myoklonik nöbetleri artırılabilir. 100, 300 ve 400 mg kapsül, 600, 800 mg tablet, 50mg/mL veya 250 mg/5ml şurup formu vardır.

## Lamotrijin (Lamiktal)

Parsiyel epilepsi, idyopatik jeneralize epilepsi ve LGS dahil hemen hemen tüm nöbet tiplerinde etkilidir. Ayrıca karma nöbet tiplerinin eşlik ettiği öğrenme güçlüklerinde ve bipolar depresyon tedavisinde kullanılmaktadır. Selektif olarak inaktif durumdaki yavaş Na kanallarını bloke eder, eksitator nörotransmitter salınımını inhibe eder, kalsiyum kanalları üzerine de etkili olduğu ileri sürülmüştür. Dirençli epilepsili çocuklarda kognitif fonksiyonlarda artma, mental retarde çocuk ve erişkinlerde de benzer etki bildirilmiştir. Bu etkilerin ilacın EEG'deki epileptik aktiviteyi azaltması sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür. Oral alımın sonrası hızlı ve tam absorbe edilir. Proteine bağlanma oranı %55 oranındadır. Hepatik metabolizması vardır. Yarılanma ömrü 22-36 saattir. CBZ, PHT veya PHB ile yarılanma ömrü 15 saat, VPA ile alınırsa 60 saat ve üzeridir. Yan etki olarak baş ağrısı, bulantı, Stevens-Johnson send, kusma, toksik epidermal nekrolizis, uykusuzluk, döküntü, baş dönmesi, tik, diplopi, ataksi, tremor ve sedasyon (nadir) görülebilir.

Sütçocuğu dönemi şiddetli myoklonik epilepsisinde nöbetleri aktive eder; Myoklonik, klonik ve tonik klonik nöbetlere neden olur. 25, 100, 150 ve 200 mg'lık tabletleri vardır.

## Levetirasetam (Keppra, Epix)

Pirasetam'ın etil analogunun bir enantiomeridir. Farmakolojik etki şekli belirlenmemiştir. Geniş bir etki alanı olup, parsiyel, sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler, dirençli parsiyel nöbetler, jeneralize epilepsi, fotosensitif nöbetlerde etkilidir. Çocuklarda yaygın sınırlıdır. İdyopatik jeneralize epilepside monoterapide başarılı olduğu, Epileptik ensefalopatiler (LGS, myoklonik epilepsiler, West send) de %45 üzeri nöbet azalması oluşturduğu bildirilmiştir. LGS ve benign rolandik epilepside çocukluk çağında monoterapide kullanılır. Progresif myoklonik epilepsi ile ilişkili myoklonus ve postanoksik myoklonusta etkilidir. Paradoksal nöbet artışı, ilk iki ayda ve hızlı ilaç artımı ile ilişkili olarak bildirilmiştir.

Metabolize edilmez, ilaç-ilaç etkileşimi yoktur. Renal atılımının olması ve hepatik yan etkilerinin olmaması önemli avantajlarıdır. Çocuklarda 10-20 mg/kg/gün başlanılıp, haftalık artırılarak 32-50 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Yan etki sıklığı %26-51 oranındadır. Bunlar; kilo artışı, davranış sorunları, ataksi, başağrısı, halsizlik, baş dönmesi ve nistagmudur. Davranışsal problemler ile ilgili yan etkilerinde pridoksin ile beraber kullanılması (7 mg/kg/gün) etkili bulunmuştur. Bir çocukta psikoz bildirilmiştir.

250, 500, 750 ve 1000 mg'lık tabletleri, yurtdışında 100mg/ml 'lik solüsyonları vardır.

### Okskarbazepin (Trileptal)

Çocuklarda ve erişkinde; basit ve kompleks parsiyel epilepsiler ve sekonder jeneralize tonik-klonik epilepsilerin tedavisinde ilk ilaç veya ek ilaç olarak etkilidir. Karbamazepinin 10,11-dihidro-10 oxo derivativesidir. Sodyum kanallarını bloke ederek tekrarlayıcı ateşlemeyi önler. Yüksek voltajlı kalsiyum kanallarını bloke eder. Yiyeceklerden etkilenmez ve tam absorbe edilir. Metabolizması K.C'de olur. Metabolitleri idrarla atılır. 8-10mg/kg/gün başlanılarak, haftalık arayla 5 mg/kg doz artırılabilir. 30-40 mg/kg/gün 2 dozda kullanılır. Döküntü riski CBZ'den düşüktür. Terotojenite, aplastik anemi ve hepatit riski yoktur. Hiponatremi riski çocuklarda düşüktür (%0.1). En önemli yan etkileri ataksi, kusma, başağrısı, halsizlik, baş dönmesi ve nistagmudur. Çocuklardaki kognitif etkilerini gösteren basılmış çalışma yok. Erişkinlerde spesifik kognitif yan etki yok. Öğrenme ve psikomotor hız üzerine pozitif etkilidir. Çocuklarda uyku hali kognitif yan etki olarak bildirilmiştir.

### Pregabalin (Lyrica)

Parsiyel epilepsiler ve sekonder jeneralize parsiyel epilepsilerde ek ilaç olarak kullanılır. Nöropatik ağrı ve Anksiyete bozukluklarında etkin olduğu bildirilmektedir. 3-aminometil -5-metilhexoik asid'in S-enantiomer'idir. Çocuklarda uygun bildirilmiş çalışma yoktur. Proteinlere bağlanmaz. İdrarla değişmeden atılır. Bilinen ilaç etkileşimi yoktur. Etki mekanizması; Voltaj bağımlı Ca kanallarını etkiler, Glutamat, Substans P, CGRP ve noradrenalin kapsayan nörotransmitter salınımını azaltır. Çocuklarda 5 mg/kg/gün başlanarak haftalık artışlarla 15 mg/kg/gün dozuna erişilir. Erişkinlerde; 150-600 mg/gün iki veya üç dozda kullanılır. Halsizlik ve uyku hali (en sık) en sık yan etkileridir. Diğer bildirilen yan etkiler; kilo artışı (3-4.ayda), tremor, bulanık görme, ataksi, ağız kuruluğu ve periferik ödem'dir. 25 mg'lık tableti vardır.

### Tiagabin (Gabitril)

12 yaş üzeri çocuk ve erişkinlerde parsiyel nöbetlerin ek tedavisinde kullanılmaktadır. Kronik parsiyel nöbetlerde monoterapide (20-30 mg/gün) CBZ'e benzer etki bildirilmiştir. Kognitif fonksiyonlara etkisi yoktur. Nöronal ve glial GABA geri alınımını inhibe eder. Yiyecekler absorpsiyon hızını azaltır. Sitokrom P450, izoenzim CYP3A yoluyla hepatik oksidasyon ile metabolize olur. Karaciğer enzimlerini indüklemeyi veya inhibe etmez. VPA seviyelerini düşürür. 4-5mg/gün dozunda başlanır ve haftalık aralarla 4-8 mg/gün artış yapılır. Minimal efektif doz 20-30 mg/gün iki/üç dozda, etkin doz 30-56 mg/gün/2-3 dozda kullanılır. ABD, Kanada ve Meksika). En sık yan etkileri, baş dönmesi, kas güçsüzlüğü, sinirlilik, psikoz, konsantrasyon güçlüğü, döküntü, ataksi, depresyon ve ani ölüm (nadir)'dür. İdyopatik jeneralize epilepside absans status, fokal epilepside fokal status gelişimine neden olabilir.

2, 4, 12 ve 16 mg'lık tabletleri vardır.

### Topiramate (Topamax)

1997'de parsiyel nöbetlerde ek tedavide kullanımı kabul edilmiştir. 2 yaş ve üzeri parsiyel ve jeneralize tonik klonik nöbetlerde monoterapi ve ilave tedavi olarak kullanılmaktadır. Çocukluk çağının birçok ciddi epileptik sendromlarında (LGS, infantil spazm) ilk ilaç olarak ve myoklonik epilepsilerde monoterapide etkilidir. Çocuklarda parsiyel epilepside daha etkilidir. Temel etki mekanizmaları Na kanal blokajı, glutamat reseptörlerinin alt gruplarını inhibe etmesi, gabaerjik nörotransmisyonu artırma, karbonik anhidraz enzimini inhibe etme şeklindedir. Enzim indüksiyonu oluşturmayan ilaçlarla alınıyorsa %50-80 idrarla değişmeden atılır. Hepatik enzim indük-

**Tablo 1. Çocuklarda değişik yaş gruplarında mono ve politerapide önerilen Lamotrijin dozu**

2-12 yaş	Monoterapi	VPA	Diğerleri
1 ve 2. hf	0.5mg/kg	0.15 mg/kg	0.6mg/kg
3 ve 4. hf	1 mg/kg	0.3 mg/kg	1.2mg/kg
Artırım		0.3mg/kg	1.2mg/kg
İdame	2-8mg/kg	1-5mg/kg	5-15mg/kg
12 yaş üzeri	Monoterapi	VPA	Diğerleri
1-2 hafta	25 mg/gün Tek doz	12.5 mg/gün	50 mg/gün
3-4 hafta	25 mg 2 kez/gün	25 mg/gün	50 mg 2 kez/gün
İdame	50-100 mg 2 kez/gün	50-100 mg 2kez/gün	100-200mg 2 kez/gün

siyonu yapan ilaçlar plazma topiramate düzeyini azaltırlar. Başlangıç doz 0.5 mg/kg/gün'dür. İlaç dozu haftalık olarak artırılır. Değerlendirme tedavisi 2 mg/kg/gün dozunda yapılır. Hedef doz 4-8 mg/kg/gün'dür. Bazı çalışmalarda 24mg/kg dozunda kullanım bildirilmiştir. Yan etkileri;Kilo kaybı ve anoreksi, nefrolitiazis (%1.5), bilinçsel yavaşlama, halsizlik, ataksi, baş dönmesi, konfüzyon, parestezi, metabolik asidoz, mental yavaşlama, psikomotor hızda azalma ve konsantrasyon problemleri (sıklıkla dozla ilişkili), kognitif fonksiyonda azalma (%20)'dir. Varolan nöbetleri artırma oranı (%4-6)'dır. 25, 50, 100 ve 200 mg'lık tabletleri vardır.

## Zonisamid

2000 yılında FDA tarafından 16 yaş üzeri parsiyel epilepsilerde ek ilaç olarak önerilmiştir. Dirençli parsiyel epilepsiler, tonik-klonik,tonik, klonik, atipik absans dahil birçok jeneralize epilepsilerde, LGS ve infantil spazmda, myoklonik epilepsilerde ilk veya ek ilaç (Japonya'da), ek ilaç (US ve Avrupa) olarak kullanılmaktadır. Diğer AED'lere yapısal ve kimyasal benzerliği yoktur, bir sülfanamid türevidir. Etki mekanizması voltaja bağlı Na kanallarını ve T-tipi kalsiyum kanallarını bloke etmesi, eksitatör nörotransmitter salınımını ve karbonik anhidraz enzimini inhibe etmesi şeklindedir. P450 enzim sistemi aracılığı ile metabolize edilir. (Enzim indükleyiciler ZNS metabolizmasını %50 artırır). Çocuklarda klirens daha yüksek olduğundan daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır. Atılım idrarladır.

Japonya uygulaması, başlangıç doz 2-4 mg/kg/gün, 1-2 haftalık aralarla artırılarak 4-8 mg/kg/gün'e çıkarılır. Günlük maksimal doz 12 mg/kg/gün'dür. En sık yan etkileri somnolans (%14-34), böbrek taşı (%1.4-4.0), konfüzyon, Stevens Johnson, terleme azlığı, hipertermi (1.6-17 yaş), ataksi ve kilo kaybı'dır. 25, 50 ve 100 mg'lık kapsülleri vardır.

## Rufinamid

Çocuk ve erişkinlerde LGS ek tedavisinde, erişkin ve adolesanlarda parsiyel epilepsi tedavisinde ek tedavide kullanılır. Etki mekanizması tam bilinmiyor. İnaktive Na kanalları ile etkileşir ve tekrarlayıcı ateşlemeyi sınırlar. %85 üzeri absorbe edilir. Fenitoin konsantrasyonunu artırır. Başağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, uyku hali ve kusma yan etki olarak görülebilir. Yan etkiler nedeni ile ilaç kesim oranı %8.1'dir.

## Stripentol

Parsiyel epilepsi ve Dravet sendromunda etkilidir. Fransa ve Kanada'da 10 yılın üzeri kullanımdadır. Sinoptozomal GABA akımını inhibe eder GABA salınımını ve GABAa res. aktivasyon süresini artırır. En önemli etki (ek tedavide) CYP izoenzimlerinin inhibisyonudur. Absorbsiyon hızlı, iyi tolere edilir. %99 proteine bağlanır. PHT, CBZ, VPA ve PB konsantrasyonlarını artırır. CBZ ile birlikte verildiğinde CBZ dozu %50 azaltılmalıdır. Dalgınlık, kusma, ataksi, çift görme, konsantrasyon bozukluğu ve mental yavaşlama görülebilir.

## Vigabatrin

İnfantil spazm, primer ve sekonder jeneralize parsiyel epilepsilerde kullanılır. GABA tranzaminaz inhibisyonu yapar. Absans ve myoklonik nöbetleri artırır. Yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kilo artışı, hiperkinezi, ajitasyon, görme alanı defekti (%25), paranoid ve psikotik semptomlar görülebilir. Myoklonik epilepsilerde myoklonik status oluşumuna neden olabilir

## Gençlerde ilaç seçimi

Kilo artımı yapan AED'ler başlıca VPA, CBZ, GBP ve VGB'dir. Kilo kaybı yapanlar ise TPM ve Felbamat dır. Ağırlık artışı ve androjen hormon düzeylerinde artış gözlenen kızlarda LTG, VPA'dan fazla tercih edilmelidir. LVT'nin kilo üzerine etkisi yoktur.

## Kaynaklar

1. Abdul M, Riviello JJ . Update on the newer antiepileptic drugs (AEDs) in Child Neurology. Advances in treatment of pediatric epilepsy. Curr treat Options Neurol 2007; 9: 395-403.
2. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eight Eilat Conference (EILAT VIII).Epilepsy Res. 2007;73:1-52. Epub 2006 Dec 8.
3. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guereiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epi lepsia 2006; 47: 1094-1120.
4. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D,

Tablo 2. Nöbet tiplerine göre antiepileptik seçimi		
Jeneralize Epilepsi (Çocuklarda)	1. Seçenek	2. Seçenek
GTC	VPA	CBZ, OXC, PHT, TPM, LTG,
Absans	VPA, ETX,LTG	LVT, TPM, ZNS
Myoklonik	VPA	KLONAZEPAM, LVT, LTG, ZNS,
Atonik	VPA, LTG	LTG, TPM, FBM
PARSİYEL EPILEPSİ (Çocuklarda)	CBZ, OXC	VPA, LTG, TPM,
<small>CBZ: Karbamazepin, ETX: Etosüksimit, FBM: Felbamat, LTG: Lamotrijin, LVT: Levetirasetam, OXC: okskarbazepin, PHT: Fenitoin, TPM: Topiramate, VPA: Valproik asit, ZNS: Zonisamid,</small>		

- Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ Jr, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE Jr, Schdeo RC, Beydoun A, Glauser TA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. Report of the therapeutics and quality standards subcommittee of the American Academy of neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-1200.
5. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ Jr, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE Jr, Sachedo RC, Beydoun A, Glauser TA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2005; 62: 1261-1273.
  6. Sagraves R. New anticonvulsants for use in pediatric patients. Part I. *Pediatric Pharmacol.* 2001; 15: 81-86.
  - 7- Jarrar RG, Buchhalter JR. Therapeutics in pediatric epilepsy, Part 1: The new antiepileptic drugs and the ketogenic diet. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 359-370.
  8. Vigevano F. Levetiracetam in pediatrics. *J Child Neurol* 2005; 20: 87-93.
  9. Lagae L. Cognitive side effects of antiepileptic drugs the relevance in childhood epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 235-241.
  10. Gayatri NA, Livingston JH. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Developmental Med and Child Neurol* 2006; 48: 394-398.
  11. Sheth RD, Gidal BE. Optimizing epilepsy management in teenagers. *J Child Neurol* 2006; 21: 273-279.
  12. Shields WD. Management of epilepsy in mentally retarded children using the newer antiepileptic drugs, vagus nerve stimulation, and surgery. *J Child Neurol* 2004; 19: S58-S64.