

Bölüm 3

ÇOCUKLAR VE ERİŞKİNLER İÇİN AKILCI ANTİEPİLEPTİK İLAÇ KULLANIMI

Erhan AKSOY¹
Bahriye HORASANLI²

Epilepsi tedavisi için antiepileptik ilaçlar (AEİ) esastır. Şimdiye kadar sayıları 30'ları bulan aei keşfedilmesine rağmen şuan yaklaşık 17' si kullanımdadır. AEİ'lerin geliştirilmesinde 1993' ten sonra büyük bir artış olmuştur(1). Yeni ilaçlar geliştirilirken klasik ilaçlara göre daha güvenli ve daha az yan etki profili hedeflenmektedir(2). Epilepsi tedavisinde iyi bir noktaya gelmesine karşın günümüzde AEİ seçimi veya zaman zaman tedaviye yetersizlik hala önemini sürdürmektedir. Kısa süreli tek bir nöbet varlığında akut tedaviden sonra uzun süreli AEİ tedavisi gerekli değildir. Çünkü bu durumlarda %50-60 oranında nöbet tekrarı olmamakta ve nöronal hasar gelişmemektedir(3,4). Diğer bir bakış açısıyla %40-50 oranında nöbetler tekrarlamaktadır. Bu noktada bir hastada ikinci bir nöbetin varlığı büyük bir oranda nöbetlerin tekrar edeceğinin habercisidir. Bu risk özellikle EEG anormalliği veya uzak semptomatik nedenleri olanlarda % 80'lere kadar ulaşmaktadır. Bu nedenle son 1 yıl içindeki nöbet tekrarlarında epilepsi kavramından söz edilmektedir(3). Epilepsi kısaca nöronal dengenin eksitator sistem lehine bozulması sonucunda hipersenkron nöronal aktivitenin gelişmesi olarak tanımlanabilir. Bu kaotik süreçte oldukça karışık mekanizmaların (voltaj kapılı iyon kanalları gibi) varlığı rol oynamaktadır(5-7). Epilepsi prevalansı tüm yaş gruplarında yaklaşık %1 civarındadır(8,9). Epilepside en az 2 yıl süreyle nöbetsizlik olması şartıyla başlangıç tedavisinde monoterapi ilk amaçtır. Genellikle ilk basamak monoterapi ile %50-70 gibi büyük bir oranda başarı gözlemlenmektedir. Ancak ilk basamak monoterapiye rağmen daha düşük bir oranda nöbetlerin dirençli seyir göstermesi başlangıç monoterapi ilacının değişimi veya kombine tedavinin uygulanmasını gündeme getirmektedir(10,11). Bu durum epilepsideki mekanizmaların karmaşıklığından ve hastadan hastaya bu mekanizmaların değişmesinden dolayı verilen AEİ'lerin yetersizliğini akla getirmektedir(12). Bu nedenle AEİ seçimine hastanın nöbet kliniği, komorbid durumları ile ilacın etki spektrumu, tolere edilebilirliği,

¹ Uzman Dr., Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, aksoyerhan24@gmail.com

² Öğretim Görevlisi, Konya Başkent Üniversitesi, bahriyehorasanli@hotmail.com

azlığı ve ishal bulunmaktadır. Özellikle valproat veya valproat + klobazam ile birlikte kullanıldığında karaciğer enzimlerindeki artış belirgin hale gelebilmektedir. Bu nedenle KCFT ve t. bilirubin seviyeleri tedavi öncesinde ve tedaviye başlandıktan sonra periyodik olarak incelenmelidir(16,45).

Stiripentol

Klobazam alan Dravet sendromu ilişkili nöbetlerin tedavisinde kullanılması için onay almıştır (2018 yılında). Etki mekanizması, hem GABA aktivasyonunu artırarak hemde klobazamı metabolize eden enzim inhibisyonuyla klobazamın serum konsantrasyonu artırarak gerçekleştirilmektedir(16).

Sonuç olarak AEİ'lerin karmaşık farmakokinetik özellikleri, farklı etki mekanizmaları ve ilaç etkileşimleri epilepsi tedavisi sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. Büyüyen yaşla birlikte karaciğer ve böbrek fizyolojisindeki olumsuz değişimlere bağlı olarak toksisite riski de aynı oranda artmaktadır. Bu durum en çok politerapi sırasında AEİ etkileşimleri nedeniyle daha da belirgin hale gelmektedir. Bu nedenle epilepsinin altında yatan patofizyolojinin daha iyi anlaşılması, gelecekte daha spesifik AEİ tedavisine izin verecektir. Bu durum kuşkusuz epilepsi tedavisinde hem daha etkin hemde daha az yan etkiyle sonuçlanacaktır.

KAYNAKÇA

1. Krook-ME, Armstrong C, Oijala M, et al. On-demand optogenetic control of spontaneous seizures in temporal lobe epilepsy. *Nat Commun* 2013;4:1376. doi: 10.1038/ncomms2376.
2. Chen Z, Brodie M J, Liew D, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study (vol 75, pg 279, year 2017). *JAMA Neurol* 2018;75(3):279-286. doi: 10.1001/jama-neurol.2017.3949.
3. Camfield PR, Camfield CS. Clinical evidence that epilepsy is not a progressive disorder with special emphasis on epilepsy syndromes that do not progres. *Adv Neurol* 2006;97:315-22.
4. Loscher, W, Klitgaard H, Twyman R. E, et al. New avenues for antiepileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2013;757-776.
5. Oyrer, J, Maljevic S, Scheffer IE, et al. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacol Rev* 2018;70:142-173.
6. Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy-a clinically important new paradigm. *Nature Reviews Neurology* 2014;10:283-292.
7. Bialer, M, Johannessen SI, Levy RH, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). *Epilepsy Res* 2009;83:1-43.
8. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18024. doi: 10.1038/nrdp.2018.24.
9. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019;16:689-701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0. Epub 2019 Jan 24.
10. Sankar R. Initial treatment of epilepsy with antiepileptic drugs: pediatric issues. *Neurology* 2004;63:30-39.
11. Semah F, Thomas P, Coulbaut S, et al. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord* 2014;16(2):165-174. doi:10.1684/epd.2014.0650.

12. Leach, JP. Treatment of epilepsy - towards precision. *F1000Res* 2018 Dec 13;7. pii: F1000 Faculty Rev-1932. doi: 10.12688/f1000research.16448.1. eCollection 2018.
13. Vossler DG, Weingarten M, Gidal BE, & American Epilepsy Society Treatments, C. Summary of Antiepileptic Drugs Available in the United States of America: working toward a world without epilepsy. *Epilepsy Curr* 2018;18:1-26.
14. Walker MC, Kullmann DM. Tonic GABAA Receptor-Mediated Signaling in Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
15. Philip NP, Walter F, Francesco P, et al. The Importance of Drug Interactions in Epilepsy Therapy. *Epilepsia* 2002;43(4):365-385.
16. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(2):508-536
17. Vajda FJ, Eadie MJ. The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. *Epileptic Disorders* 2014;16(4):395-408. doi:10.1684/epd.2014.0704.
18. Alehan F. Epilepside Tibbi Tedavi ve Ketojenik Diyet Uygulaması. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4(4):42-48
19. Ding D, Zhang Q, Zhou D, et al. Cognitive and mood effects of phenobarbital treatment in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(12):1139-1144. doi:10.1136/jnnp-2012-303042.
20. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007; 68(20):1701-1709. doi:10.1212/01.wnl.0000261917.83337.db.
21. Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol* 1989;25:582-593.
22. Bai D, Zhu G, Pennefather P, et al. Distinct functional and pharmacological properties of tonic and quantal inhibitory postsynaptic currents mediated by gamma-aminobutyric acid(A) receptors in hippocampal neurons. *Mol Pharmacol* 2001;59:814-824.
23. Riss J, Cloyd J, Gates J, et al. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008;118(2):69-86. doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01004.x.
24. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013;54(1):141-155. doi:10.1111/epi.12028.
25. Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M, et al. Valproic acid metabolism and its consequences on sexual functions. *Curr Drug Metab* 2016;17(6):573-581.
26. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-252. doi:10.1016/S14744422(12)70323-X.
27. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566): 1000-1015. doi:10.1016/S0140-6736(07)60460-7.
28. Brigo F, Ausserer H, Tezzon F, et al. When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy. *Epilepsy Behav* 2013; 27(3):439-442. doi:10.1016/j.yebeh.2013.03.010.
29. Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology* 2008;71(19):1527-1534. doi:10.1212/01.wnl.0000334295.50403.4c.
30. Debiase D, Barra D, Bossa F, et al. Chemistry of the Inactivation of 4-Aminobutyrate Aminotransferase by the Antiepileptic Drug Vigabatrin. *Journal of Biological Chemistry* 1991; 266:20056-20061.
31. Perucca E, Gram L, Avanzini G, et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39(1):5-17. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01268.x.

32. Toggeweiler S, Wieser HG. Concentric visual field restriction under vigabatrin therapy: extent depends on the duration of drug intake. *Seizure* 2001;10(6):420-423. doi:10.1053/seiz.2000.0527.
33. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000;41:3-9
34. Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008;71(4):272-276. doi:10.1212/01.wnl.0000318293.28278.33.
35. Rho JM, Donevan SD, Rogawski MA. Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: opposing effects on N-methyl-D-aspartate and gamma aminobutyric acidA receptors. *Ann Neurol* 1994; 35:229-234.
36. Suzdak PD, Jansen JA. A Review of the Preclinical Pharmacology of Tiagabine a Potent and Selective Anticonvulsant Gaba Uptake Inhibitor. *Epilepsia* 1995;36:612-626.
37. Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H. Targeting SV2A for discovery of antiepileptic drugs. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
38. Beuchat I, Novy J, Rossetti AO. Newer antiepileptic drugs for status epilepticus in adults: what's the evidence? *CNS Drugs* 2018; 32(3):259-267. doi:10.1007/s40263-018-0509-5.
39. Kalilani L, Lu C, Pierre-Louis B, et al. Lacosamide and concomitant use of antiepileptic and other medications in a US population - A retrospective cohort study. *Epilepsy Behav* 2017;72:51-57.
40. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24(12): 1055-1068. doi:10.2165/11587550-000000000000000.
41. Kenda BM, Matagne AC, Talaga PE, et al. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 2004;47:530-549.
42. Yates SL, Fakhoury T, Liang W, et al. An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. *Epilepsy Behav* 2015;52:165-168. doi:10.1016/j.yebeh.2015. 09.005.
43. Panebianco M, Prabhakar H, Marson AG. Rufinamide add-on therapy for refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;25(4):CD011772. doi: 10.1002/14651858.CD011772.
44. French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampamil for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79:589-596.
45. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:1085-1096.