

Yeni Antiepileptik İlaçlar

New Antiepileptic Drugs

Fusun Ferda ERDOĞAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Birimi, Kayseri

Özet

Yeni antiepileptik ilaçlar (YAI), antiepileptik tedavide kar-zarar dengesini iyileştirmek amacı ile geliştirilmişlerdir. Yeni geliştirilen antiepileptik ilaçlara rağmen çocukluk çağı epilepsilerinin %25'inden fazlası ilaç tedavisine dirençli olmaya devam etmektedir. Yeni antiepileptik ilaçlar ikinci kuşak ve üçüncü kuşak olarak sınıflanmaktadır. Bunlar etkinliklerinden başka iyi tolere edilebilmeleri ve farmakokinetik profillerinin de daha iyi olmaları nedeni ile dikkat çekicidirler. Bu özelliklerinden dolayı çocukluk çağı epilepsilerinde YAI kullanımı yeni seçenekler sağlamaktadır. Bununla birlikte çocukluk çağı dirençli epilepsilerinin tedavisinde YAI rolü konusunda kesin bir kaniye varmak için veriler sınırlıdır. Bu derlemede, YAI'ların çocukluk çağı epilepsilerindeki kullanımları ile ilgili veriler özetlenmektedir.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar.

Summary

New antiepileptic drugs (AEDs) have been developed in the last two decades with the aim of improving the benefit-risk balance of AED therapy. Despite the introduction of the newer AEDs, childhood epilepsy continues to be intractable in more than 25% of patients diagnosed with epilepsy. The new AEDs can be subdivided into new second- and third-generation AEDs. The new-AEDs are of interest, not due to their efficacy, but rather owing to better tolerance, favorable pharmacokinetic profile; so, the introduction of AEDs provides more options for treatment of children with epilepsy. However, there are very limited data available to make definitive conclusions as to the likely role of these AEDs in the management of refractory epilepsy especially in children. In this review, the present status of new AED in childhood epilepsy syndromes is overviewed.

Key words: Antiepileptic drugs.

Çocukluk çağı epilepsilerinde olguların %25-30 kadarı ilaç tedavisine direnç göstermektedir. Çocukluk çağında kontrol edilemeyen nöbetler, çocuğun kognitif gelişimi ve davranışları üzerine olumsuz etkileri nedeni ile çocukların günlük yaşam aktiviteleri ve bağımsız davranışlarını kısıtlamakta, SUDEP riskini artırmaktadır. Ayrıca anne-baba ve çocuklarda kaygıya yol açmaktadır. Son 10-15 yılda pazara sürülen YAI çocuk ve ergenlerdeki dirençli epilepsilerde tedavi seçeneklerini artırmıştır. Bu YAI eski ilaçlarla karşılaştırıldığında benzer etkilere sahip olmakla birlikte daha etkin tolerabilite ve güvenlik profilleri nedeniyle çocukluk çağı epilepsilerinde monoterapi ya da ek tedavide potansiyel olarak geniş kullanım alanına sahiptir.^[1-3] Yeni antiepileptik etkili mole-

küller 1989-2009 yılları arasında geliştirilmiştir. Bunlar ikinci jenerasyon YAI olup, felbamat, gabapentin, lamotrijin, levetirasetam, okskarbazepin, pregabalin, topiramat, vigabatrin ve zonisamid bu grupta yer almaktadır.^[3]

Levetirasetam (LEV): Yapısı pirasetama benzeyen tek enantiomerdir.^[4] Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır, bilinen nörotransmisyonu ait mekanizmalardan farklı bir etki mekanizmasına sahip olduğu anlaşılmaktadır. SV2A adı verilen sinaptik vezikül protein, LEV'in etkisinde temel hedef olarak gözükmemektedir. Bu protein aracılığı ile sinaptik salınım mekanizmalarını etkilemektedir.^[5] Juvenil miyoklonik epilepside (JME) miyoklonik nöbetlerin tedavisinde onaylanmıştır,



ayrıca çocukluk çağı epilepsilerinde oldukça geniş kullanım alanına ve etkinliğine ait kanıtlar artmaktadır.^[3] LEV iyi tolere edilen, çoğu yan etkisi benign olan bir ilaçtır. Yan etkileri arasında, somnolans, anoreksi, ve yorgunluk vardır. İlacın kesilmesini gerektiren en önemli yan etki bazen psikoza kadar varan davranış değişiklikleridir.^[6] Bu bulgular kognitif geriliği ve daha önceden davranış problemleri ve dirençli epilepsisi olan çocuklarda daha belirgindir.^[7] Çocuklarda LEV'in yol açtığı bu yan etkiler için pridoksin önerilmektedir.^[8]

Lamotrijin (LTG): Feniltriazin grubu bir antiepileptiktir.^[9] Voltaj bağımlı Na kanallarının blokajı ve eksitör nörotransmitterlerin salınımında inhibisyon yaparak etkili olur. Dirençli parsiyel ve jeneralize epilepsilerin tedavisinde etkindir. Çocukluk çağı absans nöbetlerinde ilk sıra ve Lennox-Gastaut sendromunda (LGS) ek tedavide kullanılmaktadır. Lamotrijin kullanımına bağlı cilt döküntüleri %10-12 oranında görülmektedir. Ciddi alerjik yan etkilere de neden olabilir.^[10] Stevens-Johnson sendromu lamotrijin kullanan çocuk hastalarda 0.8%-1%, erişkinde 0.3% oranında görülmektedir. İki yaşından küçük parsiyel epilepsili lamotrijin kullanan 204 çocukta ciddi alerjik cilt döküntüsüne rastlanmadığı ve 2 yaşın altındaki çocuklarda da iyi tolere edildiği gösterilmiştir.^[11]

Okskarbazepin (OXC): Karbamazepin homologu bir prodrog olan okskarbazepin 10-monohidroksi metaboliti, Na kanallarını bloke ederek etkili olur. Yapısı, etkisi, yan etki profili karbamazepine benzemesine rağmen, enzimatik otoindüksiyonu yoktur. Parsiyel epilepsilerin tedavisinde etkindir. Baş dönmesi, bulantı, ve ataksiye neden olabilir, çocuklarda yan etkiler daha azdır.^[12]

Rufinamid (RUF): Bir triazol derivativesidir. Sodyuma bağlı aksiyon potansiyellerinin aktivasyonun sınırlanması aracılığı ile membran stabilizasyonu ile etkili olduğu düşünülmektedir. Lennox-Gastaut sendromunda ek tedavide 4 yaş ve üstü çocuklarda kullanımı onaylanmıştır. En sık yan etkisi uykuya eğilim, yorgunluk, baş dönmesi, diplopi, bulantı ve ataksidir. Özellikle LGS'de görülen atonik nöbetlerin ve bazı fokal nöbetlerin tedavisinde etkin gözükmektedir. Diğer epileptik ensefalopatilerde ve Dravet sendromunda kullanılmıştır, ancak Dravet sendromunun uzun süreli tedavisine uygun olmadığı saptanmıştır.^[3]

Topiramet (TPM): Sulfamat yerine geçen bir monosakkariddir. Epilepsi ve migren profilaksisinde kesin etki mekanizmasının ne olduğu bilinmemektedir. Elektrofizyolojik ve

biyokimyasal veriler voltaj kapılı Na kanallarını bloke ederek, GABA-A reseptörlerinin bazı alt tiplerinde GABA etkinliğini arttırarak, glutamat reseptörlerinden AMPA/kainate subtipini antagonize ederek, karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek etkili olduğunu göstermektedir.^[13] Parsiyel ve jeneralize epilepsilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Sınırlı sayıda çalışmada yeni doğan dirençli nöbetlerinde ve çocukluk çağı status epileptikus tedavisinde NMDA antagonist etkisi nedeniyle kullanılmış ve etkin bulunmuştur. Yan etkileri, ajitasyon, depresyon, letarji, vizüel halüsinasyonlar, ataksi, afazi ve kilo kaybıdır. Valproat ile birlikte hiperamonyemiye yol açabilir.^[14]

Vigabatrin (VGB): GABA analogudur ancak reseptör agonisti değildir. GABA-transaminazı irreversibl olarak inhibe etmektedir. İnfanıl spazmların tedavisinde kullanılmaktadır. Kalıcı bilateral konsantrik görme alanı kaybına yol açabilir, yorgunluk, uyuklama, nistagmus, tremor, hafıza kaybı, kilo artışı, koordinasyon bozukluğu yapabilir.^[15] Vigabatrinin kranial MRI'da sinyal değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir. Globus pallidus, talamus, beyin sapı ve dentat nükleuslarda geriye dönüşlü MRI sinyal değişikliklerine kriptojenik infanıl spazmlı küçük bebeklerde yol açtığı gösterilmiştir.^[16]

Zonisamid (ZNS): Geniş spektrumlu bir antiepileptiktir, kimyasal olarak sulfonamid olarak sınıflanmaktadır, diğer antiepileptiklerden tamamen farklıdır. Multipl etki mekanizmasına sahiptir, diğer antiepileptik ilaçlara ek olarak kullanılmaktadır (3). Çocukluk çağı parsiyel ve jeneralize epilepsilerinde, özellikle myoklonik epilepsilerde etkindir. İnfanıl spazmların, LGS ve JME'de ikinci sıra ilaç olarak değerlendirilmektedir. Genellikle iyi tolere edilmektedir, kognitif disfonksiyon, davranış problemleri ve sedasyona yol açabilir.^[12]

Son zamanlarda üçüncü jenerasyon YAI sunulmaktadır ki bu grup 20 yeni ilaçtan oluşmaktadır, bunlar, brivarasetam (BRI), karabersat (CRB), karisbamat (CBM), DP-valproik asid (DP-VPA), eslikarbazepin asetat (ESL), florofelbamat (FFBM), fosfenitoin (FPHT), ganaksolon (GNX), lakosamid (LCM), losigamon (LSG), pregabalin (PGB), remasemide hidroklorid (RMC), retigabin (RTG), safinamid (SAF), seletrasetam (SEL), soretolid (SRT), stiripentol (STP), talampanel (TLP) ve valrosemid (VLR)dir.^[2]

Brivarasetam yapısal olarak SV2A ve LEV ile bağlantılıdır, SV2A sinaptik vezikül ekzositozunun ve nörotransmitter özellikle de eksitör nörotransmitterlerin salınımının düzenlenmesini etkilemektedir. Brivaracetam voltaj bağımlı

Na akımlarını inhibe etmektedir.^[17] Ergen ve erişkinlerin parsiyel nöbetlerinde ek tedavi olarak klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Ayrıca fotosensitif epilepsideki etkinliği test edilmektedir. Brivarasetamın farmakokinetik profili 1 ay-16 yaş arası epilepsili çocuklarda incelenmektedir.^[2]

Ganaxolon endojen nörosteroidlerin sentetik analogudur. GABA-A reseptörlerinin $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\beta 2$, and $\alpha 2$ subunitlerinin potent pozitif modülatörüdür. GABAA-benzodiazepin reseptör klorid ionofor kompleksinde klorid kanal geçirgenliğini artırır.^[18] Çocuklarda infantil spazmların tedavisinde ve erişkinlerde dirençli parsiyel başlangıçlı nöbetlerdeki etkinliği klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir.^[2]

Stiripentol, GABA'nın sinaptozomal geri alımını inhibe eder, GABA salınımını ve GABAA reseptörlerinin allosterik modülasyonu ile aktivasyon süresini artırır.^[19] Dravet sendromunda ek tedavi olarak kullanımda onaylanmıştır.^[2]

Bu ilaçlar multipl etki mekanizmasına sahip, ilaç ve hormonal etkileşimleri daha az ve daha iyi farmakokinetik özellikleri ile dirençli epilepsilerin tedavisinde avantajlar sağlayabilirler. Ancak üçüncü kuşak YAI ile ilgili özellikle çocuklara ait veriler sınırlıdır.^[2,3]

Yeni antiepileptik ilaçlar çocukluk çağında spesifik bir grupta etkin olmaları beklenmesine rağmen genellikle erişkinlerde yapılan klinik çalışmalar temel alınarak çocuklarda kullanılmaktadır. Bu nedenle YAI ilk kullanıma sunumlarında çocuk hastalarla ilgili özel durumlar olan tolerabilite, organ spesifik toksisite, gelişim, davranış ve gelişmekte olan beyindeki kognitif süreçler üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Bu ilaçların çocukluk çağında kullanımı ile ilgili özel bir yol haritası da bulunmamaktadır. Bir çocuk için antiepileptik ilaç seçimi yaparken ilacın etki mekanizması, çocukluk çağındaki farmakokinetiği, yaşa özel yan etkileri ve gelişen beyin üzerindeki etkileri bilinmelidir. Her bir çocuk için altta yatan sendrom/etiyojisi, kullanılan diğer ilaçlar, yaş, birlikte bulunan diğer tıbbi problemler, davranış profili değerlendirilerek, o çocuğa özel yaklaşım belirlenmelidir. Yeni ilaçlara rağmen dirençli epilepsilerin oranı 1960'dan beri değişmemektedir.^[1] Bu durum, çocukluk çağı epilepsileri ve epileptik sendromlarının altında yatan patofizyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve minimal yan etkili yeni antiepileptik ilaçlara ya da gelişmekte olan beyinde oluşan epileptik süreçlere yönelik yeni tedavi yöntemlerine ve bu alanda yeni projelere olan ihtiyaca işaret etmektedir.

Kaynaklar

1. Kayani S, Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:51-63. [CrossRef](#)
2. Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep* 2009;61(2):197-216. [CrossRef](#)
3. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug Saf* 2012;35(7):519-33. [CrossRef](#)
4. Levetiracetam approved label. Food and Drug Administration. 2009.
5. Rogawski MA. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. *Epilepsy Res* 2006;69(3):273-94.
6. Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(3):241-50. [CrossRef](#)
7. Kugler SL. Behavioral profile of levetiracetam in children. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 7):1.
8. Major P, Greenberg E, Khan A, Thiele EA. Pyridoxine supplementation for the treatment of levetiracetam-induced behavior side effects in children: preliminary results. *Epilepsy Behav* 2008;13(3):557-9. [CrossRef](#)
9. Lamotrigine approved label. Food and drug administration.
10. Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2000;2(4):299-330. [CrossRef](#)
11. Piña-Garza JE, Elterman RD, Ayala R, Corral M, Mikati MA, Piña-Garza MJ, et al. Long-term tolerability and efficacy of lamotrigine in infants 1 to 24 months old. *J Child Neurol* 2008;23(8):853-61. [CrossRef](#)
12. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 1:S3-9. [CrossRef](#)
13. Glass HC, Poulin C, Shevell MI. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011;44(6):439-42. [CrossRef](#)
14. Pesaturo KA, Spooner LM, Belliveau P. Vigabatrin for infantile spasms. *Pharmacotherapy* 2011;31(3):298-311. [CrossRef](#)
15. Maguire MJ1, Hemming K, Wild JM, Hutton JL, Marson AG. Prevalence of visual field loss following exposure to vigabatrin therapy: a systematic review. *Epilepsia* 2010;51(12):2423-31.
16. von Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB 34714). *Neurotherapeutics* 2007;4(1):84-7. [CrossRef](#)
17. Carter RB, Wood PL, Wieland S, Hawkinson JE, Beilelli D, Lambert JJ, et al. Characterization of the anticonvulsant properties of ganaxolone (CCD 1042; 3alpha-hydroxy-3beta-methyl-5alpha-pregnan-20-one), a selective, high-affinity, steroid modulator of the gamma-aminobutyric acid(A) receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280(3):1284-95.
18. Poisson M, Huguet F, Savattier A, Bakri-Logeais F, Narcisse G. A new type of anticonvulsant, stiripentol. Pharmacological profile and neurochemical study. *Arzneimittelforschung* 1984;34(2):199-204.