

# Epilepsi Hastalarında Lamotrijin ve Levetirasetam Tedavisinin Serum Lipid Profiline Etkisi

## The Efficacy of Lamotrigine and Levetiracetam Therapy on Serum Lipid Profile in Epilepsy Patients

Özden Kamışlı, Yüksel Kaplan, Suat Kamışlı, Meryem Bakır, Cemal Özcan

İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya

### Özet

**Amaç:** Klasik antiepileptikler kadar etkili ancak daha az yan etkileri olan yeni kuşak antiepileptik ilaçlardan sıkça kullanılan lamotrijin (LTG) ve levetirasetamın (LEV) lipid profili üzerine etkisi araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Nisan 2009 - Mayıs 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinde takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. LTG ve LEV monoterapisi kullanan hastaların lipid düzeylerine bakıldı. Hasta verileri kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** LTG monoterapisi alan 21 hasta ve LEV monoterapisi alan 20 hastanın toplam kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL ve HDL değerleri 21 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Toplam kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL ve HDL değerleri sağlıklı kontrol grubuyla anlamlı farklılık göstermedi.

**Sonuç:** Yeni kuşak antiepileptiklerden LTG ve LEV'nin lipid profili üzerine anlamlı bir etkiye bulunmadığı saptandı. Özellikle ateroskleroz riski olan hastalarda güvenli kullanılabileceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; lamotrijin; levetirasetam; lipid.

### Summary

**Objectives:** We aimed to investigate the efficacy of two new generation antiepileptics, lamotrigine (LTG) and levetiracetam (LEV), on serum lipid levels, since they are reported to be as effective as classical antiepileptics but with fewer side effects.

**Methods:** We analyzed the files of all epileptic patients who were registered at Inonu University Faculty of Medicine, Turgut Ozal Medical Center, Neurology Department between April 2009 - May 2011 retrospectively. Patients treated with LTG and LEV monotherapy were found and total cholesterol (TC), triglyceride, low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL) and high-density lipoprotein (HDL) were measured. The patients' data were compared with a control group.

**Results:** Twenty-one patients treated with LTG and 20 patients treated with LEV were included in this study. TC, triglycerides, LDL, VLDL, and HDL values were compared with 21 healthy control subjects. TC, triglycerides, LDL, VLDL, and HDL values showed no statistically significant differences between groups.

**Conclusion:** Neither LEV nor LTG, which are new generation antiepileptics, affected blood lipid levels. We consider that they are safe to use in patients, especially those with atherosclerosis risk.

Key words: Epilepsy; lamotrigine; levetiracetam; lipid.

## Giriş

Epilepsi tedavisinde klasik antiepileptik ilaçlar uzun yıllardır kullanılmaktadır. Klasik antiepileptik ilaçlar iyi tanımlanmış, yan etki profilleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri de iyi anlaşılmıştır. 1990'lardan bu yana ise klasik antiepileptikler kadar etkili ancak daha az yan etkileri olan yeni kuşak antiepileptik ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır.<sup>[1]</sup>

Antiepileptik ilaçların serum lipid düzeyleri üzerine olan etkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Daha önceki çalışmalarda, klasik antiepileptik ilaçlardan karbamazepin (KBZ), fenobarbital (FB), fenitoin (FNT) ve valproik asidin (VPA) lipid profili üzerine etkileri araştırılmıştır.<sup>[2-5]</sup> Klasik antiepileptik ilaçların karaciğerde p450 enzim sistemini indükleyerek hiperlipidemiye yol açacağı ve bunun da ateroskleroza zemin hazırlayabileceği bildirilmektedir.<sup>[4]</sup>

Lamotrijin (LTG) 1991'den bu yana özellikle parsiyel epilepsilerde kullanılmaktadır. Levetirasetam (LEV) ise 2000 yılından bu yana kullanılmaktadır. Yaşlı hastalarda, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, çok sayıda ilaç kullanan ve ilaç ilaç etkileşimi olmaması istenen durumlarda yeni kuşak antiepileptik ilaçların kullanımı artmaktadır.<sup>[6]</sup> Literatürde, LEV ve LTG'nin serum lipid düzeylerine olan etkisini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur.<sup>[4,7]</sup>

Bu çalışmada, İnönü üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinde takip edilen LTG veya LEV monoterapilerini kullanmakta olan epilepsi hastalarında bu ilaçların serum lipid düzeyleri üzerine olan etkileri araştırıldı.

## Gereç ve Yöntem

Nisan 2009 - Mayıs 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi polikliniğinde takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Epilepsi tanısı olan hastalar içinde LTG ve LEV monoterapisi kullanan hastalar değerlendirilmeye alındı. Hastaların çalışmaya dâhil edilme veya çalışma dışı bırakılma kriterleri, öykü ve laboratuvar tetkikleri göz önüne alınarak yapıldı. Özgeçmişlerinde diyabet, hipotiroidi, hiperlipidemi, inme ve koroner arter hastalığı öyküsü saptanmış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar tetkiklerinde kan şekeri, böbrek, karaciğer, tiroid fonksiyon testleri, hemogram ve lipid profili incelendi.

Çalışmaya LTG ve LEV tedavisi başlandıktan en az 3 ay sonra yapılan kontrolünde toplam kolesterol (TK), trigliserid (TG) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değerlerine ait verileri olan hastalar dahil edildi. Bu değerlendirmeler sonucunda LTG monoterapisi kullanan 21 hasta ve LEV tedavisi kullanan 20 hastanın verileri çalışma için uygun bulundu. Kontrol grubu olarak bu hastalarla benzer demografik özelliklerde ve herhangi bir tıbbi şikâyeti olmayan iki ayrı kontrol grubu seçildi.

Yirmi bir LTG kullanan hastanın ve 20 LEV kullanan hastanın; TK, TG, LDL ve HDL düzeyleri her grup için benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme "SPSS for Windows 16.0" paket program ile analiz edildi. Cinsiyet yönünden gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. Verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Bu çalışmaya 21 LTG monoterapisi kullanan hasta, 20 LEV monoterapisi kullanan hasta ve her grup için benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip 21 sağlıklı gönüllüden oluşan iki kontrol grubu alındı. LTG grubunun 19'u (%90.47) kadın, 2'si (%9.53) erkek hastadan oluşmaktaydı.

LTG grubunda hastalar 17-65 yaş arasındaydı, yaş ortalaması  $29.05 \pm 9.96$  idi. LEV grubunun 9'u (%45) kadın, 11'i (%55) erkek hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaşları 23-78 yaş arası, yaş ortalaması ise  $44.05 \pm 12.3$  idi. Kontrol grubu LTG ve LEV grupları ile benzer özelliklerde iki grup olarak alındı. Olguların hastalık süreleri 3 ay ile 6 yıl arasında değişmekteydi.

LTG kullanan hastalarda TK  $162.33 \pm 28.53$  mg/dl, TG  $102.19 \pm 51.88$  mg/dl, LDL  $98.14 \pm 22.21$  mg/dl, VLDL  $22.90 \pm 16.25$  mg/dl ve HDL  $46.19 \pm 10.13$  mg/dl idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kolesterol, TG, LDL, VLDL ve HDL değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. LTG ve kontrol grubunun lipid profili Tablo 1'de özetlenmiştir.

LEV grubunda, TK  $194.60 \pm 44.58$  mg/dl, TG  $139.70 \pm 72$  mg/dl, LDL  $139.70 \pm 72.40$  mg/dl, VLDL  $27.95 \pm 14.53$  mg/dl ve HDL  $43.30 \pm 14.00$  mg/dl idi. Kontrol grubu ile LEV grubu karşılaştırıldığında kolesterol, TG, LDL, VLDL ve HDL değerleri

**Tablo 1.** Lamotrijin ve kontrol gruplarının lipid profilleri

	Lamotrijin (n=21)	Kontrol (n=21)	p
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	19/2	15/6	0.119**
Yaş	29.05±9.96	30.05±7.95	0.721*
Kolesterol	162.33±28.53	177.86±35.60	0.127*
Trigliserid	102.19±51.88	107.14±67.28	0.791*
LDL	98.14±22.21	106.38±24.69	0.262*
VLDL	22.90±16.25	21.38±13.60	0.743*
HDL	46.19±10.13	50.00±16.16	0.366*

\*t testi; \*\*Pearson ki-kare.

**Tablo 2.** Levetirasetam ve kontrol gruplarının lipid profili

	Levetirasetam (n=20)	Kontrol (n=21)	p
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	6/14	9/12	0.299**
Yaş	47.50±15.24	44.05±12.31	0.429*
Kolesterol	194.60±44.58	185.71±39.52	0.503*
Trigliserid	139.70±72.40	132.67±71.80	0.757*
LDL	121.20±42.07	115.05±33.61	0.607*
VLDL	27.95±14.53	26.10±14.33	0.683*
HDL	43.30±14.00	45.24±17.79	0.701*

\*t testi; \*\*Pearson ki-kare.

arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. LEV ve kontrol grubunun lipid profili tablo Tablo 2'de özetlenmiştir.

## Tartışma

Antiepileptik ilaçların lipid metabolizması üzerine etkileri birçok çalışma ile araştırılmaktadır.<sup>[3-10]</sup> Serum lipid seviyesi, koroner arter hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar için risk faktörü olan aterosklerozun bir göstergesidir.<sup>[1]</sup>

Klasik antiepileptik ilaçlar karaciğerde sitokrom p450 sistemi ile metabolize edilirler ve bu yolda kolesterol ile yarışır. Sitokrom p450 enzim sistemi metabolizma üzerine önemli etkilere sahiptir. Dolayısıyla enzim induksiyonu yapan antiepileptik ilaçlar sitokrom p450 sistemini etkileyerek ilaçların, steroidin ve D vitamininin metabolizmalarını değiştirebilirler.<sup>[4]</sup> Antiepileptik ilaçların diğer bir potansiyel etkisi ise vasküler risk faktörleri üzerine olan etkileridir. Epidemiyolojik çalışmalar epilepsi hastalarında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların genel nüfusa göre daha fazla görüldüğünü göstermiştir. Bu artışın nedeni olarak antiepileptiklerin potansiyel yan etkileri olabileceği düşünülmüştür.<sup>[4,11,12]</sup>

Klasik antiepileptik ilaçlardan FB ve KBZ'nin total kolesterol, LDL ve HDL'yi artırdığı gösterilmiştir.<sup>[2-5,13,14]</sup> Yine enzim indükleyici olan FNT'ninde lipid profiline etkisi olduğu bilinmektedir, FNT'ninde özellikle LDL'yi artırdığı bilinmektedir.<sup>[15]</sup> KBZ tedavisi okskarbazepin (OKBZ) ile değiştirildiğinde total kolesterol düzeylerinin ve karaciğer enzimlerinin düştüğü bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Ayrıca çocuklarda ilk antiepileptik ilaç olarak OKBZ başlandığında serum lipid düzeylerinin değiştirmedeği de gözlenmiştir.<sup>[17]</sup>

VPA ilgili çalışmalara bakıldığında ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda TK, TG, LDL ve HDL değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığından bahsedilirken, bazı çalışmalarda lipid profilinde değişiklik yapabileceği bildirilmiştir.<sup>[18,19]</sup>

Yeni kuşak antiepileptikler daha az yan etkileri olan ilaçlar olarak piyasaya sürüldüler. Bu ilaçlardan topiramatin kilo kaybına yol açması nedeniyle serum lipid ve lipoproteinleri üzerine etkisi araştırılmış, Ben-Menachem ve ark.<sup>[20]</sup> topiramatin kullanan hastalarda TK ve TG de düşme HDL kolesterolde ise yükselme saptamışlardır. Başka bir çalışma da ise lipid profilinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.<sup>[21]</sup>

Yeni kuşak antiepileptiklerden LTG ve LEV pek çok klinik de olduğu gibi bizim kliniğimizde de sıkça kullanılmaktadır. LTG, N-2-glukronidasyon yolu ile karaciğerde metabolize edilip, %80-90'ı idrarla atılır.<sup>[22]</sup> Mikrozomal enzim indüksiyonu veya otoindüksiyon yapmaz. LEV de metabolize edilmeden büyük oranda böbreklerden atılmaktadır.<sup>[23,24]</sup> Sitokrom p450 enzim sistemi ile ilişkisi olmayan bu ilaçların lipid metabolizması üzerine olan etkilerini araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır.<sup>[4,7]</sup>

Literatürde LEV, LTG ve KBZ tedavilerinin kardiyovasküler risk faktörlerine etkisini araştıran bir çalışmada, LEV ve LTG'nin lipid profili üzerine bir etkisi olmadığı ancak KBZ kullanan grubun daha yüksek kolesterol ve LDL değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>[7]</sup> Ayrıca başka bir çalışmada KBZ ve FNT kullanan hastaların tedavileri LEV veya LTG ile değiştirildiğinde 6 hafta sonraki toplam kolesterol, TG değerlerinde anlamlı düşme saptanmıştır.<sup>[4]</sup> Bizim çalışmamızda, LTG ve LEV monoterapisi almakta olan epileptik hastalarda toplam kolesterol, TG, LDL, VLDL ve HDL değerleri sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Bu sonuçlar literatürdeki çalışmalarla uyumlu bulundu.

Epilepsi hastalarının tedavisinde ilaç etkileşimleri ve yan etkilerden mümkün olduğu kadar kaçınmak, böylece hastaların yaşam kalitelerini yükseltmek nöbet kontrolü kadar önemlidir. Antiepileptik tedavilerin uzun süreli ve bazen ömür boyu sürdürülme zorunluluğu olması nedeniyle antiepileptik ilaçların potansiyel yan etkilerine dikkat etmek gerekmektedir. LTG ve LEV ateroskleroz riski olan hastalarda klasik antiepileptiklere oranla daha güvenli kullanılabilir. Ancak çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması, olgu sayısının yeterince çok olmaması ve metabolizma ve lipidler üzerine etkili kişisel faktörlerin varlığı gibi durumlar çalışmayı sınırlandıran etkenler olmakla birlikte daha çok sayıda hasta katılımı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Kurt S, Karaer H, Kaplan Y. Epilepsili hastalarda karbamazepin ve okskarbazepin tedavisinin serum lipid düzeylerine etkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008;45:32-5.
2. Eiris J, Novo-Rodríguez MI, Del Río M, Meseguer P, Del Río MC, Castro-Gago M. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels of long-term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2000;41:1-7.
3. Brown DW, Ketter TA, Crumlish J, Post RM. Carbamazepine-induced increases in total serum cholesterol: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:431-7.
4. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, Morales MC, Chervoneva I, Capuzzi DM, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol* 2009;65:448-56.
5. Aggarwal A, Singh V, Batra S, Faridi MM, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on serum lipids in children with partial epilepsy. *Pediatr Neurol* 2009;40:94-7.
6. Krauss GL. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset 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;64:172-4;72-4.
7. Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M, Mørkrid L, Gjerstad L, Taubøll E. Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam, carbamazepine or lamotrigine. *Acta Neurol Scand Suppl* 2010;190:30-3.
8. Sonmez FM, Demir E, Orem A, Yildirmis S, Orhan F, Aslan A, et al. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipids, lipoprotein (a), and liver enzymes. *J Child Neurol* 2006;21:70-4.
9. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 2007;48:1366-70.
10. Luef G, Rauchenzauner M, Waldmann M, Sturm W, Sandhofer A, Seppi K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), insulin resistance and lipid profile in antiepileptic drug treatment. *Epilepsy Res* 2009;86:42-7.
11. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, W Sander J. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004;45:1613-22.
12. Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, Diwan V, Persson PG. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1062-8.
13. Calandre EP, Rodriguez-Lopez C, Blazquez A, Cano D. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991;83:250-3.
14. Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, Irini P, Christos M, Dimitrios T, et al. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit*

- 2004;10:MT50-2.
15. Nikolaos T, Stylianos G, Chryssoula N, Irini P, Christos M, Dimi- trios T, et al. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit* 2004;10:MT50-2.
  16. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O, Myllylä VV. Liver enzyme induction and serum lipid levels after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia* 1994;35:1217-20.
  17. Franzoni E, Marchiani V, Cecconi I, Moscano FC, Gualandi S, Garone C, et al. Preliminary report on effects of oxcarbazepine-treatment on serum lipid levels in children. *Eur J Neurol* 2006;13:1389-91.
  18. Franzoni E, Govoni M, D'Addato S, Gualandi S, Sangiorgi Z, Descovich GC, et al. Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides in children receiving antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992;33:932-5.
  19. Erdemir A, Cullu N, Yiş U, Demircioğlu F, Kir M, Cakmakçı H, et al. Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid. *Brain Dev* 2009;31:713-6.
  20. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res* 2003;11:556-62.
  21. Franzoni E, Verrotti A, Sarajlija J, Garone C, Matricardi S, Salerno GG, et al. Topiramate: effects on serum lipids and lipoproteins levels in children. *Eur J Neurol* 2007;14:1334-7.
  22. Reimers A, Helde G, Bråthen G, Brodtkorb E. Lamotrigine and its N2-glucuronide during pregnancy: The significance of renal clearance and estradiol. *Epilepsy Res* 2011 Feb 26. [Epub ahead of print].
  23. Nau KM, Divertie GD, Valentino AK, Freeman WD. Safety and efficacy of levetiracetam for critically ill patients with seizures. *Neurocrit Care* 2009;11:34-7.
  24. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:507-23.