

Epilepside Politerapi

Baki ARPACI (*)

ÖZET

Epilepsili hastaların % 70-80'i monoterapiye cevap verirken, yaklaşık % 30 hastada politerapiye başvurmak gerekmektedir. Ancak politerapi uygulanırken hekimlerin dikkat etmesi gereken önemli noktalar bulunmaktadır. Bu yazıda antiepileptik ilaçların (AEİ) politerapi sırasında ortaya çıkabilecek farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimleri, tedaviyi sürdürme ve monitörizasyon ilkeleri, ilaç kombinasyonlarının mantığı gözden geçirilmektedir.

Anahtar kelimeler: epilepsi, politerapi, antiepileptik ilaç etkileşimleri

SUMMARY

Polytherapy in Epilepsy

While 70-80 % of patients with epilepsy respond to optimal monotherapy, almost 30 % of them need polytherapy. Physicians must consider some important points while applying more than one antiepileptic drug to an epileptic patient. In this article the principles for continuation and monitization of the polytheraphy and rational drug combinations are reviewed.

Key words: epilepsy, polytheraphy, antiepileptic drugs, drug interactions

Epilepside politerapi tedavinin güç ve önemli yanlarından birini oluşturmaktadır. Temel ilke epilepsi tanısı konmuşsa ve tedaviye başlamak gerekiyorsa uygun tek ilaçla tedaviye başlanmasıdır. % 70-80 hasta tek ilaçla nöbetsiz hale gelebilir. % 30 civarında hasta politerapiyi gerektirir ^(1,5,6). Burada başarısız monoterapi nedenlerini hatırlatmak uygun olacaktır (Tablo I).

Optimal monoterapide nöbetler tekrarlıyorsa politerapi iyi sonuç verebilir. Politerapinin bazı olumsuz yönleri olması nedeniyle uzun süreli tedavide ikiden çok ilaçtan sakınılmalıdır (Tablo II).

Bu durumlar göz önünde bulundurularak politerapi başlanmasına karar verilmişse, ilaç seçiminde ve sürdürülmesinde dikkat edilecek noktalar Tablo III ve IV'de gösterilmiştir ^(5,6).

Tablo II: Uzun dönem tedavide ikiden çok ilaç kullanmanın sakıncaları

- Yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı ve şiddeti fazladır; özellikle uzun süreli kullanımlarda kognitif fonksiyonlarda bozukluklar olabilir.
- Anlamlı ilaç etkileşimleri olur.
- Nöbet sıklığında artış olabilir.
- Hastanın tedaviye uyumu daha güç olur.
- Ekonomik maliyet yüksektir.

Tablo III. Politerapide ilaç seçiminde dikkat edilecek noktalar

- İlaç etkileşimlerinin mümkün olduğunca az olmasına dikkat edilmesi; belirgin enzim inhibisyonu ya da induksiyonu yapanlardan kaçınılması.
- Yan etkilerinin az olması, benzer yan etkileri olan ilaçlardan sakınılması.
- Sinerjik antikonvülsan etki sağlamak için farklı etki mekanizmaları olan ilaçların seçilmesi.

Tablo IV: Politerapide tedavinin sürdürülmesinde dikkat edilecek noktalar.

- Tek ilaçla nöbetler kontrol altına alınmazsa ikinci bir ilaç seçimine gidilir.
- İki ilaç yeterli düzeyde kontrol sağlamazsa ilk ilaç azaltılarak hastanın durumu gözlenir; nöbetler artacak olursa tekrar önceki doza çıkarılır.
- İki ilaçla en yüksek tolere edilen düzeyde nöbetler kontrol edilemezse üçüncü ilaç eklenerek en az etkili olduğu düşünülen ilaç yavaşça kesilir.
- Bu aşamalarda uygun zamanlarda ilaçların plazma düzeyleri ölçümleri yapılmalıdır.
- Bütün denemelere rağmen nöbetler sürebilir. Bu durumda ilerleyici beyin hasarı, diğer nedenler, bazen de politerapiye bağlı nöbetlerin artabileceği akla gelmelidir.

Tablo I. Başarısız monoterapinin nedenleri

- Suboptimal ilaç dozları
- Yanlış ilaç seçimi
- Hastanın tedaviye uyumsuzluğu
- Hasta ve ailesine yetersiz bilgi verilmesi
- Alta yatan ilerleyici nörolojik defisit
- İlaça dirençli epilepsi

(*) Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, I. Nöroloji Kliniği

SERUM İLAÇ DÜZEYLERİNİN MONİTÖRİZASYONU

Bu konu politerapide oldukça önemlidir. Bu nedenle bilinmesi gereken bazı önemli noktalar aşağıda sıralanmıştır:

Çoğu antiepileptiklerin subterapötik ve toksik düzeyleri arasındaki sınır dardır. İlaçların serum düzeyi vücut ağırlığına bağlı olarak (mg/kg) hastadan hastaya değişebileceği gibi, aynı kilolardaki kişiler arasında farklılıklar da olabilir.

Aynı tipte nöbeti olan hastalarda aynı ilacın etkileri değişik olabilir. Birden fazla ilaç kullanımında ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilir ve ilacın eliminasyonu serum düzeylerini etkileyebilir.

Monitörizasyon gerçek kombinasyon gereksinimini belirler ve hangi ilacın kesilmesi gerektiği konusunda kolaylık sağlar. Epilepsi dışındaki hastalıklar ilaç emilimini, eliminasyonunu ve sonuçta serum seviyelerini etkileyebilir.

Eğer monitörizasyon sırasında serum düzeyleri çok yükselmiş ve entoksikasyon belirtileri saptanmışsa, özellikle yarılanma ömrü uzun olan ilaçlar birkaç gün kesilebilir; serum düzeyleri uygun düzeye inince ilaca düşük dozda tekrar başlanabilir.

Enfeksiyonlar, uzun süren diareler, karaciğer ve böbrek disfonksiyonları, ilacın kinetiklerini değiştirebilir ve serum düzeylerinde değişimler yaratabilir; bu durumda serum ilaç düzeylerinin sık monitörizasyonu gerekmektedir.

Gebelikte, hastalar seçilen ilacın etkili en düşük dozu kullanılarak yakından monitörize edilmelidir. Çocuklarda serum ilaç düzeylerinde, gelişme nedeniyle oluşacak değişiklikler, özellikle puberte başında metabolizmalarındaki hızlı değişimler nedeniyle, daha sık değerlendirilmelidir.

Yaşlı hastalarda ilaç atılım hızı düşüktür; bu durumda dikkatli olunmalıdır. İyi kontrol edilmiş erişkinlerde, genel taramalarla birlikte yılda 1-2 kez serum seviyeleri kontrol edilmelidir.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ (1,2,3,6)

İki çeşit ilaç etkileşimi bulunmaktadır.

1) Farmakodinamik etkileşimler: Birkaç mekanizmayla olabilmektedir. Burada bir ilaç sıklıkla diğerinin etkisini ya reseptör düzeyinde ya da direkt iyon kanallarını etkileyerek değiştirebilir. Sonuçta sinerjik etkiler veya antagonistik etkiler bazen yan etkiler ya da toksik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Örneğin fenobarbital ve diazepam GABA (Gama amino bütirik asit)'nin inhibitör etkisini artırarak sedasyona, parenteral kullanımda ise solunum depresyonuna neden olabilirler⁽³⁾. Yine fenobarbital ve pirimidon birbirlerinin etkisini potansiyalize etmektedir. Fenobarbital, diazepam ve pirimidon bu nedenle düşük terapötik indekse sahiptir; yani etkili antiepileptik dozlarında birlikte kullanıldıklarında istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilir⁽⁶⁾. Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbitalin birlikte kullanımının farmakodinamik olarak sinerjik etki gösterdiği klinik olarak iddia edilmiştir. Fenitoin, karbamazepin, valproat ve etosuksimid orta derecede terapötik indekse sahiptir⁽⁶⁾. Valproat ile diğer antiepileptikler arasında farmakodinamik bir etkileşim kanıtlanamamıştır⁽³⁾. Lamotrijin ve gabapentin ile ilgili farmakodinamik interaksiyonlar belirlenmemiştir. Felbamat, gabapentin, lamotrijin ve vigabatrin nisbeten yüksek terapötik indekse sahiptirler.

2) Farmakokinetik interaksiyonlar: Bir ilacın, diğerinin emilimini, proteine bağlanmasını, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını etkileyerek serum konsantrasyonunu değiştirmesidir. Farmakokinetik etkileşimlere farmakodinamik etkileşimlerden daha sık rastlanır. Yüksek derecede farmakokinetik interaksiyona sahip ilaçlar içinde fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, pirimidon ve felbamat sayılabilir. Orta derecede farmakokinetik etkileşime sahip ilaçlar lamotrijin ve valproat'dır. Düşük derecede farmakokinetik etkileşime sahip ilaçlar içinde gabapentin ve vigabatrin vardır.

Antiepileptik ilaçların kendi aralarında ve bilindiği kadarı ile diğer ilaçlarla olan etkileşimleri şu şekildedir:

KARBAMAZEPİN (CBZ): (1,3)

CBZ konsantrasyonunu artıran ilaçlar: propoksifen, fe-

nitoin, eritromisin, triasetilolendomisın, verapamil, denzimol, fluritrosin, josamisin, diltiazem, izoniazid, simetidin, nikotinamid, viloksazin, imipramin, fluoksetin.

CBZ konsantrasyonunu azaltan ilaçlar: fenitoin, valproat, fenobarbital, pirimidon.

CBZ ile konsantrasyonu azalan ilaçlar: fenitoin, valproat, fenobarbital, kumadin, doksisilin, hormonal kontraseptifler,

Görüldüğü gibi bazı ilaçlarla dual reaksiyonlar vardır. Bunda genetik ve çevre faktörleri etkili olabilir.

Okskarbazepin'in, valproat serum seviyesini % 21, fenitoin serum seviyesini ise % 25 artırdığı görülmüştür.

FENİTOİN (PHT): (1,3)

PHT konsantrasyonunu artıran ilaçlar: disulfiram, sultiam, izoniazid, simetidin, kloramfenikol, karbamazepin, feniramidol, bihidroksikumarin, sulfadiazin, fenilbutazon, viloksazin, halotan.

Eğer bu ilaçlar verilecekse PHT monitorize edilmelidir. Etkileşimler genellikle ilk altı hafta içinde olur. Küçük artışların olması önemli olmayabilir.

PHT konsantrasyonunu azaltan ilaçlar: Fenobarbitalin hepatik enzim indükleyici olarak PHT seviyesini düşüreceği beklenmektedir. Ancak bu durum bazen ortaya çıkarken, olguların çoğunda görülmez; hatta bir kısmında artışa yol açabilir. Genel olarak indükleyici etki ile inhibe edici etki birbirini dengeler.

CBZ, klonazepam, kronik etanol kullanımı bazı hastalarda PHT metabolizmasını artırarak kan seviyesini düşürür. Salisilatlar ve valproik asit de düşürülebilir.

Kalsiyum sulfat, antiasidler PHT emilimini engelleyerek kan seviyesini düşürebilir, ancak verilmiş saatleri ayarlanarak bu sorun çözülebilir.

PHT'nin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi: Antikoagülanların, CBZ'nin, digitoksinin, endojen ve terapötik olarak verilen steroidlerin, doğum kontrol ilaçlarının, muhtemelen biotransformasyonunu artırarak düzeylerini düşürür.

Folat seviyelerini düşürme mekanizması tartışmalıdır. (Eliminasyon, biotransformasyon veya sentezinde etkileşimler söz konusudur). Teofilin, vitamin D ve haloperidol düzeylerini de azaltır.

FENOBARBİTAL (PB): (1,3)

PB+PHT sinerjik bulunmuştur. Hatta PB+PHT+Pirimidonun birlikte verilmesinin ayrı ayrı verilmesinden daha anlamlı olduğu iddia edilmiştir. Bununla birlikte sedatif etki artabilir.

Dikumarol, kloramfenikol, fenilbutazon PB seviyesini azaltır.

PB'nin diğer maddelere etkisi: PB bir enzim indükleyicisidir. Etkileşimleri özellikle bu duruma bağlıdır. Kronik PB kullanımı karaciğerde metabolize edilen bütün bileşiklerin klirensini artırır.

Metabolizması indüklenen endojen maddeler: Safra tuzları, bilirubin, kolesterol, kortizol, folat, lipidler, triiodotironin, tiroksin.

Metabolizması indüklenen eksojen maddeler: Aminopirin, antipirin, bihidroksikumarin, karbamazepin, klonazepam, desipramin, dekzametazon, dikefan, digitoksin, dipikon, eritromisin, griseofulvin, norriptilin, fenilbutazon, fenitoin, prednison, kinin, kinidin, tioridazin, valproat, varfarin, kontraseptifler, simetidin, haloperidol, kloramfenikol.

PB ile birlikte oral antikoagülan alanlarda ortaya çıkan kanamayı kontrol etmek zordur. Bu konu oral antikoagülanlar için geçerlidir ve birlikte kullanıldıktan bir süre sonra fenobarbital kesilirse protrombin aktivitesi düşer. Bu durumda oral antikoagülan dozu düşürülmezse sonuç bazen fataldir. Protrombin zamanını sık kontrol etmek gerekir. Belirtildiği gibi, CBZ ve PHT düzeyleri düşük olabilir, ancak bu durum bazen ihmal edilebilir. Eğer anlamlı ise doz ayarlaması yapılır. VPA düzeyi düşer ise terapötik düzeyini tutturmak sık olarak güçtür.

PB'yi etkileyen ilaçlar: VPA, PB metabolizmasını yavaşlatarak düzeyini anlamlı olarak artırabilir. VPA ayrıca kan amonyak düzeyini artırarak toksik etkiye de yol açabilir. PHT, PB seviyesini artırır.

PİRİMİDON (PRM): (1,2,6)

Fenobarbitale dönüşerek etki eder. Monoterapiye dirençli epilepsilerde PHT ve CMZ 'e eklenebilir.

Paradoks gibi görünmekle birlikte, PB+PRM kombinasyonunu önerenler bulunmaktadır. Ancak önemli oranda sedasyona ve kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir (6).

VALPROAT (VPA): (1)

Karbamazepine valproat eklendiği zaman VPA düzeyi düşer, fenitoin ile birlikte kullanılırsa hem PHT hem de VPA düzeyi azalır. Fenobarbital eklenince VPA düzeyi azalırken PB düzeyi yükselir. Toksik etkiler açısından dikkatli olmak ve düzenleme yapmak gerekir. Etosuksimid ile birlikte kullanımında ESM düzeyi düşer; bazen de metabolizmasını yavaşlatarak ESM düzeyini artırabilir. Lamotrijin (LTG) yarılanma ömrü Na-Valproat alanlarda uzadığı için LTG miktarı azaltılmalıdır. Pirimidon ile birlikte kullanımında PRM düzeyi yükselir. Salisilatlar VPA düzeyini yükseltir.

ETOSUKSİMİD (ESM): (1)

ESM+VPA sinerjistik etki yapar. ESM'nin metabolizmasını inhibe ederek düzeyini artırabilir. INH, ESM seviyesini artırır, CBZ, ESM seviyesini azaltır.

Toksik ve nontoksik konsantrasyonlar arasındaki sınırların açık tanımlanması serum monitörizasyonunun klinik değerini azaltmaktadır; kişiler arasında önemli farklılıklar olduğu unutulmamalıdır.

KLONAZEPAM

PHB'ye eklenirse serum konsantrasyonunu azaltır ya da artırır. PHB klonazepamın seviyesini azaltabilir. Diğer antiepileptikler üzerinde zayıf etkisi vardır.

DİAZEPAM

Epilepside oral kullanımın yeri genellikle yoktur. Aktif metabolitleri desmethyldiazepam ve oksazepam'dır.

KLOBAZAM

Diğer antiepileptiklerle etkileşim nadirdir.

ASETAZOLAMİD: (1)

Asetazolamid pirimidonun emilimini bozar. Asidik ilaçların renal sekresyonunu artırır; bazik olanların ise idrarla eliminasyonunu azaltır. Salisilik asid asetazolamidin proteinlere bağlanmasını azaltır ve renal tubuler sekresyonunu inhibe eder. Ayrıca asetazolamid salisilik asidin dokulara dağılımını, penetrasyonunu değiştirir. Antiepileptik etkisi birkaç ayda giderek azalmaktadır.

FLUNARİZİN: (1)

PH, CBZ, VPA, PHB ile herhangi interaksyonu gözlenmemiştir.

VİGABATRİN: (1)

İlaç etkileşimleri yoktur. PB, PHB, CBZ'ne eklenmesi ilaç kan düzeylerini değiştirmemiştir. Bazen fenitoin düzeyini hafifçe düşürdüğü bildirilmiş olup bunun önemli olmadığı belirtilmiştir. Proteine bağlanmaz. Miyoklonik nöbetleri artırabilir.

LAMOTRİJİN (LTG): (1,2,4,5)

Diğer antiepileptiklerin sık olmayarak metabolizmasını ve serum seviyesini değiştirir. CBZ ile kullanıldığında % 10 vakada CBZ-epoksid düzeylerini bazı vakalarda artırır, fakat bu genelleşmiş bir gözlem değildir.

Enzim indükleyen AEİ'lar LTG seviyesini anlamlı etkilerler ve yarılanma ömrü 15-20 saat kısalmır. (N: 30-89 saat)

Yarılanma ömrünü uzattığı için, Na-Valproat alan hastalarda LTG düzeyi azaltılmalıdır. Oral kontraseptif alan kadınlar kullanabilirler.

PROGABİD (PGB): (1,5)

PHT'nin total vücut klirensini düşürür. Yarılanma ömrünü uzatır. PHT düzeyi % 20 artar. Dozu azaltmak gerekebilir. CBZ'nin farmakokinetik profilini

değiştirmez. VPA'nın emilimini ve eliminasyonunu değiştirmez.

PB'nin plazma seviyesini orta derecede artırır. Ancak bu etkileşimler klinik olarak anlamlı değildir. PHT ve CBZ PGB'nin yarılanma ömrünü kısaltır.

FELBAMAT (FBM): (1,2,5)

Diğer antiepileptiklerle iki yönlü etkileşimi vardır. FBM eklendiğinde PHT ve VA konsantrasyonları artar (% 20-40 oranında). CBZ konsantrasyonu % 20 oranında azalır. CBZ-epoksid % 50 oranında artar. Yan etkiler ortaya çıkabilir. Oral kontraseptiflerle etkileşimi bilinmemektedir. Bir vakada eritromisin FBM toksisitesine yol açmıştır. Tek ya da kombine kullanılabilir. Yüksek doz kullanımında serum seviyesi tayinleri gerekebilir.

Özellikle hepatotoksisiteye ve aplastik anemiye neden olduğu için tüm dünyada Ağustos 1994'de kullanımını sınırlandırılmıştır.

ZONİSAMİD (ZNS): (1)

CBZ ve PHT ile alındığında ZNS yarı ömrü azalır, fakat CBZ ve VA ile alındığında ZNS'nin devamlı plazma seviyesinde hafif azalma olur.

DENENEBİLECEK İLAÇ KOMBİNASYONLARI

Üç şekilde yapılabilir: 1. Klasik antiepileptikler arasında, 2. Klasik antiepileptiklerle, yeni antiepileptikler arasında, 3. Yeni antiepileptik ilaçların kendi aralarında (6).

Klasik antiepileptikler arasında şu kombinasyonlar yapılabilir:

- Karbamazepin + Valproat
- Fenitoin + Valproat
- Karbamazepin + Fenobarbital (Düşük doz 120 mg'dan az veya 20 mg/ml'den düşük)
- Fenitoin + Fenobarbital (Düşük doz 120 mg'dan az veya 20 mg/ml'den düşük)
- Az sayıda hastada: Karbamazepin + düşük doz fenobarbital + valproat, ya da fenitoin + düşük doz fenobarbital + valproat gibi üçlü kombinasyon etkili olabilir.

- Karbamazepin + fenitoin kombinasyonu etkili olabilir.
 - Valproat + etosuksimid kombinasyonu atipik absanslarda, juvenil miyoklonik epilepside kullanılabilir.
 - Juvenil miyoklonik epilepside (JME) valproata yeterli cevap alınmazsa şu kombinasyonlar denenebilir (6): a.) Valproat + pirimidon, b.) Valproat + fenitoin, c.) Fenitoin + etosuksimid.
 - Yeni antiepileptikler arasında şu kombinasyonlar yapılabilir:
 - Karbamazepin + Gabapentin,
 - Fenitoin + Gabapentin,
 - Valproat + Gabapentin (Sekonder jeneralize parsiyel nöbetlerde kullanılır).
 - Karbamazepin + Lamotrijin (LTG dozu azaltılmalıdır.)
 - Fenitoin + Lamotrijin (LTG yarı ömrü 15-20 saat kısalır.)
 - Fenobarbital + Lamotrijin (LTG yarı ömrü 15-20 saat kısalır.)
 - Valproat + Lamotrijin (Özellikle monoterapiye dirençli nöbetlerde yararlı bir kombinasyondur, yine JME de faydalıdır.)
 - Karbamazepin + Vigabatrin
 - Fenitoin + Vigabatrin
 - Valproat + Vigabatrin (Sekonder jeneralize parsiyel nöbetlerde yararlıdır.)
 - Fenobarbital + Gabapentin
 - Fenobarbital + Lamotrijin
- Yeni antiepileptiklerin kendi arasında şu kombinasyonlar yapılabilir:
- Vigabatrin + Gabapentin (Özellikle sekonder jeneralize parsiyel nöbetlerde etkili bulunmuştur.)
 - Gabapentin + Lamotrijin (Özellikle sekonder jeneralize parsiyel nöbetlerde etkili bulunmuştur.)

Sonuç olarak monoterapiye dirençli epilepsili hastalarda ilaçların farmakodinamik, farmakokinetik etkileşimleri, yan etkileri ve terapötik indeksleri göz önünde bulundurularak; uygun monitarizasyonla yapılacak düzenlemelerle, politerapi ile daha olumlu sonuçlar alınabileceğini söyleyebiliriz.

Teşekkür: Yazının hazırlanmasındaki emeğinden dolayı, I. Nöroloji Kliniği Asistanı Dr. Teoman Çolak'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Svein IJ, Yngve Lyring and Anders, Munthe-Kaas W: General aspects. In: Mogens Dam and Lennart Gram (eds). *Comprehensive epileptology*, Raven Press, NewYork. 1990; 505-517

2. Richens A, Perucca E: General principles in the drug treatment of epilepsy. In: J Laidlaw, A Richens and D Chadwick (eds). *A textbook of epilepsy*. 4th Edition. Churchill Medical Communications. Longman group, 1993; 12-15-16

3. Ilo EL, Denise LW: Antiepileptic medication interactions. In: Orrin Devinsky (eds). *Epilepsy I: Diagnosis and treatment*. Neurologic clinics of North America. WB Saunders company, Philadelphia. Volum 11, number 4. 1993; 905-918

4. Martin JB: Lamotrigine versus other antiepileptic drugs: A star rating system is born. *Epilepsia* 35(supp 5) 1994; 42-43

5. Wilder BJ: The treatment of epilepsy: An overview of clinical practices. *Neurology (supp 2)* 1995; 45:9-11

6. James AF: Relating pharmacology to clinical practice: The pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology (supp 2)* 1995; 45:12-16