

Epilepside Lamotrigin Tedavisi

Zekeriya ALIOĞLU*, Mehmet ÖZMENOĞLU*, Sibel VELİOĞLU*

ÖZET

Bu çalışmada ek tedavi olarak lamotriginin etkinliği ve güvenilirliği tedaviye dirençli 35 hastada değerlendirildi. Bu hastaların ayda en az bir nöbeti vardı. Lamotriginin başlangıç dozu fenitoin ve karbamazepin kullanan hastalarda 50 mg/gün tek doz, valproik asit kullanan hastalarda 25 mg/gün aşırı tek doz idi. 4. haftada doz artırılarak idame doza ulaşıldı. İdame doz fenitoin ve karbamazepin kullanan hastalarda 200-400 mg/gün, valproik asit kullanan hastalarda 100-200 mg/gün idi. Tedaviden sonraki 3 ay içerisindeki nöbet sıklığı tedavi öncesi 3 ay içindeki nöbet sıklığı ile karşılaştırıldı. Üç olgu lamotrigin kullanımını yarıda bıraktı. Lamotrigin tedavisinin 3 aylık süresinde nöbet sıklığında 15 olguda % 50 veya daha fazla azaldı (grup I). Nöbet sıklığı 6 hastada % 50'den daha az azaldı, 4 hastada arttı ve 7 hastada değişmedi (grup II). I. ve II. grup arasında yaş, nöbet başlangıç yaşı, epileptik nöbetin süresi ve tipi yönünden karşılaştırmada istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. II. grupta nöroradyolojik görüntüleme patolojik bulgulu olgu sayısı I. gruptan daha yüksekti. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi. Nöbet sıklığında artma görülen 4 olguda 4. ayda, nöbet sıklığında değişme görülmeyen 7 olguda 7. ayda lamotrigin kesildi. Diğer hastalarda tedaviye 12 ay devam edildi. Tedavi süresince sadece 5 olguda yan etki görüldü. Sonuç olarak antiepileptik ilaçlara dirençli epileptik hastalara ek olarak verilen lamotrigin güvenli, etkili ve hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Ancak nöroradyolojik görüntülemesi normal bulunan olgularda daha etkilidir.

Anahtar kelimeler: Lamotrigin, epilepsi, nöbet sıklığı

Düşünen Adam; 1999, 12 (4): 41-44

SUMMARY

In this study, efficacy and safety of lamotrigine were evaluated as add on therapy in 35 patients with treatment-resistant epileptic seizure. Those patients had at least one attack per month. Initial dosage of lamotrigine in patients taking carbamazepine and phenytoin was 50 mg/day as a single dose, and 25 mg/every other day as a single dose in patients taking valproic acid. Maintenance dosage was reached in four weeks. Maintenance dosage of lamotrigine in patients taking carbamazepine and phenytoin was 200-400 mg/day, and 100-200 mg/day in patients taking valproic acid. Post-treatment seizure frequency within three months was compared with pre-treatment seizure frequency within three months. Three patient aborted lamotrigine treatment. During 3 months of lamotrigin treatment, seizure frequency was reduced by 50 % or more in 15 patients (group I). Seizure frequency was decreased less than 50 % in 6 patients, increased in 4 patients and did not change in 7 patients (group II). No significant statistically difference was found in age, beginning age of seizure, seizure types and seizure duration between group I and II. Number of patients with pathological neuro-radiological findings in group II was more than group I. This difference was statistically significant. Lamotrigine was discontinued in 4 patients owing to increased seizure frequency at fourth month, and in 7 patients because seizure frequency did not change at seventh month. In the other patients, lamotrigine treatment was continued during 12 months. During therapy, adverse effects were seen only in 5 patients. In conclusion lamotrigine was safe, effective and well-tolerated as add on therapy for patients with epileptic seizure that were refractory antiepileptic drugs. However, it is more effective in patients with normal neuro-radiological findings.

Key words: Lamotrigine, epilepsy, seizure frequency

GİRİŞ

Günümüzde kullanılan antiepileptik ilaçlar epileptik nöbetlerin kontrolünde bazen yetersiz kalmaktadır. Ayrıca bu ilaçların hastanın yaşam kalitesini etkileyecek bazı yan etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle epilepsinin tedavisinde yeni antiepileptik ilaçların kullanılması gerekliliği doğmuştur (1).

Lamotrigin (3,5 diamino-6[2,3-dichlorophenyl]-1,2,4-triazine) halen kullanılmakta olan antiepileptik ilaçlara kimyasal olarak benzemeyen yeni bir ilaçtır. Antiepileptik etkisinin glutamat ve aspartat gibi nörotransmitterlerin açığa çıkmasını engellemesi ve voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek, membran stabilizasyonu sağlamasına bağlı olduğu rapor edilmektedir (2). Lamotrigin fokal ve jeneralize nöbetlerde nöbet sıklık ve şiddetini azalttığı bilinmektedir (3-5).

Bu çalışmada klasik antiepileptik ilaçlara yanıt alınamayan epileptik hastalara kullanmakta olduğu antiepileptik ilaçlara ek olarak lamotrigin başlanarak, ilacın etkinliği ve yan etkisi incelendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji/Epilepsi Polikliniğinde yapıldı. Çalışmaya 35 hasta alındı. Hastaların yaşları 14-60 yıl (yaş ortalaması 29), 20'si erkek, 15'i kadındı.

Hastaların 18'i karbamazepin, 7'si fenitoin, 4'ü valproik asit monoterapisi, 4'ü karbamazepin ve fenitoin, 2'si karbamazepin ve valproik asit kombinasyonunu en az bir yıldır kullanmaktaydılar. Bu ilaç tedavisine karşın olguların ayda birden fazla epileptik nöbeti vardı. Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması 1981 uluslararası nöbet sınıflandırılmasına göre yapıldı (6).

Lamotriginin başlangıç dozu fenitoin ve karbamazepin kullanan hastalara ilk 2 hafta 50 mg/gün tek doz, 3-4. hafta günde 2 kez 100 mg/gün, 4. haftadan sonra 200-400 mg/gün, valproik asit kullanan hastalara ilk 2 hafta gün aşırı 25 mg, 3-4. hafta 25 mg/gün tek doz, 4. haftadan sonra günde 2 kez 100-200 mg/gün oral olarak verildi. Lamotrigin tedavisi başlandıktan sonra 15 gün, 30. gün, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda ol-

gulara fizik ve nörolojik muayene, rutin kan ve biyokimyasal tetkikler, kullanmakta olduğu antiepileptik ilaçların kan düzeyi ve elektrosefalografi (EEG) çekimi yapıldı. Ayrıca daha önceden bilgisayarlı beyin tomografi veya kraniyal manyetik rezonans görüntüleme tetkiki olmayan olgulara çalışma esnasında bu tetkikler yaptırıldı.

Lamotrigin başlandıktan sonraki 3 ay içerisindeki nöbet sıklığı ilaç başlamadan önceki 3 ay içindeki nöbet sıklığı ile karşılaştırıldı. 3. ayın sonunda ilaç başlamadan önceki döneme göre nöbet sıklığındaki azalma % 50'den daha fazla olan olguların tedaviye iyi yanıt verdiği (I. grup), nöbet sıklığındaki azalma % 50'den daha az olan, nöbet sıklığı değişmeyen veya nöbet sıklığında artma olan olguların tedaviye iyi yanıt vermediği (II. grup) kabul edildi. Olguların izlenmesine 12 ay süre ile devam edildi. Tedaviye iyi yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında olguların yaşı, nöbet başlangıç yaşı, epileptik nöbetin süresi yönünden Mann-Whitney U testi, nöbet tipi ve nöroradyolojik inceleme yönünden Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı.

BULGULAR

Üç olgu lamotrigin alımını yarıda bıraktığından çalışma dışı bırakıldı. 3. ayın sonunda lamotrigin tedavisi ile olguların 21'inde (% 66) nöbet sıklığındaki azalma, 4'ünde (% 12) nöbet sıklığındaki artma görüldü. 7 olguda (% 22) ise nöbet sıklığındaki bir değişiklik görülmedi. Nöbet sıklığındaki azalma olguların 15'inde (% 47) % 50'den fazla, 6'sında (% 19) % 50'den daha az idi.

Olguların yaşları, nöbet başlangıç yaşları ve epileptik nöbetin süresi Tablo 1'de gösterilmiştir. 3. ayın sonunda tedaviye iyi yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında olguların yaşı, nöbet başlangıç yaşı ve epileptik nöbetin süresi yönünden karşılaştırmada istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 1. Olguların yaşı, nöbet başlangıç yaşı ve epileptik nöbetin süresi

	Grup I	Grup II
Hastanın yaşı (yıl)	28 (16-60)	22 (14-48)
Nöbet başlangıç yaşı (yıl)	16 (1-28)	13 (1-34)
Epilepsinin süresi	13 (2-33)	14 (2-24)

Tablo 2. Gruplara göre etyolojik nedenler

Etyoloji	Grup I	Grup II	Grup III
Meningoensefalit	2	3	5
Kafa travması	5	3	8
Perinatal asfiksi	1	4	5
Serebrovasküler olay	1	1	2
Hipoksemi	-	2	2
İdiyopatik	6	4	10
Toplam	15	17	32

Tablo 3. Gruplara göre nöroradyolojik bulgular

Nöroradyolojik bulgu	Grup I	Grup II	Toplam
Fokal atrofi/gliosiz	1	6	7
Araknoid kist	-	2	2
Mezial temporal lop sklerozu	-	1	1
Serebral infarktüs	1	3	4
Hidrocefalus	1	-	1
Porenselalik kist	-	1	1
Normal	12	4	16
Toplam	15	17	32

Etyolojik incelemede olguların 10'unda idiyopatik (bu olguların 3'ünde öyküde febril konvülsiyon bulunmaktadır), 22'sinde çeşitli nedenlere bağlı epileptik nöbetler vardı (Tablo 2). Olguların 15'inde fokal, 11'inde fokal başlayıp sekonder jeneralize, 6'sında jeneralize tonik-klonik nöbet vardı. Fokal nöbetli olguların 8'inde (% 53), sekonder jeneralize nöbetli olguların 4'ünde (% 36), jeneralize tonik-klonik nöbetli olguların 3'ünde (% 50) nöbet sıklığında % 50'den fazla azalma saptandı.

Nöroradyolojik incelemede I. gruptaki olguların 11'inde (% 80), II. gruptaki olguların 4'ünde (% 24) normal bulgular elde edildi. Nöroradyolojik bulgular ile (BBT veya MRG) gruplar arasındaki ilişki Tablo 3'de gösterilmiştir. Nöbet tipi yönünden I. ve II. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Nöroradyolojik incelemede patolojik bulgusu bulunan olgular II. grupta daha yüksekti. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi.

Nöbet sıklığında artma görülen 4 olguda 4. ayda lamotrigin kesildi. Diğer olgularda tedaviye devam edildi. 7. ayda bu olguların hiçbirinde nöbet sıklığında artma görülmedi. 7 olguda ise nöbet sıklığında değişiklik olmaması nedeniyle lamotrigin kesildi. Geriye kalan 21 olguda tedaviye 12 ay süre ile devam edildi.

Olguların fizik muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Nörolojik muayenede ise II. grupta 1 olguda sağ hemiparezi, 3 olguda sol hemiparezi, 1 olguda homonim hemianopsi vardı. Diğer olguların nörolojik muayeneleri normaldi. Tedavi süresince rutin kan ve biyokimyasal tetkiklerde, EEG'de ve ilaç kan düzeylerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Yan etkiler nedeniyle çalışmayı yarıda bırakan olguların birisinde aşırı sedasyon, diğer ikisinde ilaca bağlı döküntüler vardı. Ayrıca iki olguda ilaca bağlı yan etki görüldü. Bir olguda baş dönmesi, çift görme ve oligomenore, diğer olguda uykuya meyil ve halsizlik vardı. Olgularda tedaviye devam edildi ve bu yan etkiler daha sonra kayboldu.

TARTIŞMA

Lamotrigin tedavisi alan hastaların 3 ay içerisinde % 66'sında nöbet sıklığında azalma, % 12'sinde artma, % 22'sinde değişiklik görülmedi. Olguların % 47'sinde ise nöbet sıklığında azalma % 50'den daha fazla idi. Literatürde lamotrigin tedavisi ile nöbet sıklığında azalma olguların % 80'inde, nöbet sıklığında % 50'den fazla azalma ise olguların % 7-67'sinde saptanmıştır (2,5,7-10).

Ayrıca yapılan çalışmalarda olguların % 11-26'sında nöbet sıklığında artma olduğu, % 54'ünde nöbet sıklığında değişme olmadığı görülmüştür (7,9). Lamotrigin fokal nöbetlere, özellikle kompleks parsiyel nöbetler üzerine daha etkili olduğu bildirilmiştir (1,3,4, 10,11). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda jeneralize tonik-klonik nöbetler üzerine de etkin olduğu gösterilmiştir (9-11-13).

Çalışmamızda fokal nöbetlerde olguların % 53'ünde, fokal başlangıçlı sekonder jeneralize nöbetlerde % 36'sında, jeneralize tonik-klonik nöbetlerde % 50'sinde nöbet sıklığında % 50'den daha fazla azalma saptandı. Fakat nöbet tipleri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca nöbet başlangıç yaşı ve epileptik nöbetin süresi ile tedavinin etkinliği arasında bir ilişki saptanamadı.

Literatürde nöbet sıklığında % 50'den fazla azalma fokal nöbetlerde % 71, fokal başlangıçlı sekonder jeneralize nöbetlerde % 47, jeneralize tonik-klonik nö-

betlerde % 63 olarak saptanmıştır (4,13). Bu literatür değerleri çalışmamızdaki sonuçlara göre daha yüksek orandadır.

Nörolojik muayene ve nöro-radyolojik görüntüleme sonuçları normal olan olgularda tedaviye yanıt daha iyi olarak bulundu. Nörolojik muayenede patolojik bulgu saptanan olgular tedaviye iyi yanıt vermeyen grupta bulunuyordu. Lamotrigin tedavisi esnasında baş dönmesi, baş ağrısı, ataksi, diplopi, uykuya meyil, yorgunluk, halsizlik, bulantı, cilt döküntüleri ve nadir olarak Stevens Johnson sendromu bildirilmiştir (5,8,14-16).

Çalışmamızda olguların % 14'ünde yan etki görüldü. Bu bulgu literatüre göre oldukça düşüktü (9,17). Yalnız bir olguda saptanan oligomenorenin lamotrigin ile bağlantılı olduğu anlaşılmadı. Çünkü tedaviye devam edildiğinde bu durum kendiliğinden düzeldi.

Çalışmamızda tedavi süresince hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerde, kullanılan diğer antiepileptik ilaçların kan düzeylerinde bir değişiklik saptanmadı. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu idi (8,14,18).

Sonuç olarak tedaviye cevabı iyi olmayan epileptik hastalarda kullanmakta olduğu antiepileptik ilaçlara ek olarak lamotrigin tedavisine başvurulabilir. Fokal nöbetler kadar jeneralize nöbetlerde de etkilidir. Ancak nörolojik muayene ve nöroradyolojik görüntüleme sonuçları normal olan olgularda etkinliği daha da artmaktadır. Lamotrigin kullanımı esnasında nöbetlerde bir değişiklik gözlenmez ise, diğer yeni antiepileptik ilaçlar veya uygun antiepileptik kombinasyonlar denenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Matsuo F, Bergen D, Faught E, et al: Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizure. *Neurology* 43:2284-91, 1993.
2. Sabers A, Gram I: Progress in the medical treatment of epilepsy: an overview new antiepileptic drugs. *Eur J Neurol* 1:189-92, 1995.
3. Binnie CD, Debets RMC, Engelsman M, et al: Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 4:222-29, 1989.
4. Jawad S, Richens A, Goodwin, et al: Controlled trial lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 30:356-63, 1989.
5. Sander JW, Travisol-Bittencourt PC, Hart YM, et al: The efficacy and long-term tolerability of lamotrigine in the treatment of severe epilepsy. *Epilepsy Res* 7:226-29, 1990.
6. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. *Epilepsia* 22:489-501, 1981.
7. Cappola C, Pascotto A: Lamotrigine as add-on drug in children and adolescent with refractory epilepsy and mental delay: an open trial. *Brain Dev* 19:398-402, 1997.
8. Cocito L, Maffini M, Loeb C: Long-term observations on the clinical use of lamotrigine as add-on drug in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 19:123-27, 1994.
9. Karlsborg M, Gram I, Dam M: Lamotrigine treatment of 92 patients with intractable epilepsy (abstract). *Ugeskr-leager* 158:1969-72, 1996.
10. Jawad S, Yuen WC, Peck AW, et al: Lamotrigine: Single-dose pharmacotics and initial 1 week experience in refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 1:194-201, 1987.
11. Fitton A, Goa KI: Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 50:691-713, 1995.
12. Binnie CD: An overview: efficacy of lamotrigine. In: Richens A. Clinical update on lamotrigine: a novel antiepileptic agent. Royal Tunbridge Wells Medical, 31-37, 1992.
13. Uidal PV, Sommer B: Treatment of childhood epilepsy with lamotrigine. An evaluation of efficacy in different types of epilepsy (abstract). *Ugeskr-leager* 158:1973-76, 1996.
14. Betts T, Goodwin G, Withers RM, et al: Human safety of lamotrigine. *Epilepsia* 32 Suppl:S17-S31, 1991.
15. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL, et al: Safety of lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia* 38:881-86, 1997.
16. Richens A: Safety of lamotrigine. *Epilepsia* 35 Suppl:S37-S40, 1994.
17. Ramsey RE, Pellock JM- Garnet WR, et al: Pharmacokinetics and safety of lamotrigine (lamictal) in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 10:191-200, 1991.
18. Yen DJ, Yiu CH, Kwan SY, et al: Lamotrigine as add-on therapy in adult patients with refractory epilepsy. *Chung Hua I Hsueh Chih* (abstract). 59:303-7, 1997.