

Barbeksaklon Kullanan Epileptik Hastalarda Zorunlu İlaç Değişimi: Üç Olgu Deneyimi

Mandatory Drug Changes in Epilepsy Patients Using Barbexaclone: Experience of Three Cases

Mustafa Tansel KENDİRLİ, Hakan TEKELİ, Semih ALAY, Mehmet Güney ŞENOL, Fatih ÖZDAĞ

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Epilepsi hastalarında ilaç değişikliğini gerektiren durumlar arasında yetersiz nöbet kontrolü, tolere edilemeyen yan etkiler, gebelik ve komorbid hastalıklar sayılabilir. Nöbetlerin kontrol altında olmasına rağmen ilaç temininde güçlük yaşamak nadir karşılaşılan bir diğer nedendir. Bu yazıda, barbeksaklon tedavisi ile şikayeti olmayan, ancak ilaç kesildikten sonra nöbetleri başlayan üç olguda tedavi geçiş süreci sunuldu ve uygun yaklaşımlar tartışıldı.

Anahtar sözcükler: Barbeksaklon; fenobarbital; epilepsi; tedavi.

Summary

There are several reasons to change the drugs in epilepsy patients such as inadequate seizure control, adverse effects which cannot be tolerated, pregnancy, comorbid disease, etc. Difficulty of finding the drug is another rare reason for treatment change, even if the seizures are well controlled. In this article, we presented and discussed appropriate approaches for changing treatment in three different epileptic patients who have good seizure control with barbexaclone until discontinuation.

Key words: Barbexaclone; phenobarbital; epilepsy; treatment.

Giriş

Fenobarbital (FB) halen kullanımda olan en eski antiepileptik ilaç (AEİ) tır ve hem jeneralize hem de fokal epileptik nöbetlerin kontrolü için gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanımını sınırlayan en önemli etken sedasyon, verbal zekada düşüklük, hiperaktivite gibi çeşitli kognitif ve davranışsal yan etkiler gösterebilmesidir.^[1] Barbeksaklon; sedatif yan etkileri azaltabilmek düşüncesiyle feniletilbarbitürat ile sempatomimetik etkili levopropilheksedrin'in kombine edilmesi ile geliştirilmiş ve 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Ancak değişen sağlık politikaları nedeniyle etken maddenin temininde son yıllarda zorluklar yaşanmış ve bu ilaçla nöbetleri kontrol altında olan bazı hastalar tekrar epilepsi atakları geçirmeye başlamıştır.

Bu yazıda, benzer öyküsü olan üç hasta sunuldu ve bu olgularda uygulanabilecek tedavi yaklaşımları değerlendirildi.

Olgu Sunumu

Olgu 1- Elli yaşında erkek hasta, 16 yaşında başlayan jeneralize tonik klonik (JTK) tarifli nöbet öyküsü mevcut. İlk bayılması sonrasında barbeksaklon 200 mg/gün dozunda başlanmış ve ilacı kullandığı süre boyunca tekrar nöbeti olmamış. Etken maddenin üretiminin durdurulması üzerine tedavisi levitirasetam (LEV) 500 mg/gün ile değiştirilmiş. Bu tarihten sonraki iki yıl içerisinde hasta 3 kez bir tanesini eşinin gözlemlediği JTK özellikte nöbet yaşamış ve kontrollerinde LEV dozu artırılarak tedavisine ayrıca sodyum valproat (VPA) eklenmiş.



Hasta, Şubat 2012 tarihinde servisimize başvurduğunda LEV 2000 mg/gün, VPA 1000 mg/gün kullanıyordu ve Ekim 2011 tarihinden bu yana hiç nöbeti yoktu. Ancak kaliteli uyku uyayamadığını, unutkanlık yaşadığını ve son beş ay içerisinde 10 kg'a yakın kilo aldığını belirtiyordu. Rutin biyokimya ve tam kan incelemesinde beyaz küre sayısı $3.9 \times 10^3/uL$ (4.0-10.5) saptandı ve diğer tüm değerleri normal aralıktaydı. EEG'sinde solda belirgin bilateral hemisfer ön alanlarında (fronto-temporal) yavaş dalga (teta) deşarjları dışında anormallik saptanmadı (Şekil 1). Hastalığın başlama yaşı, fokal bir bulgu vermeden başlayan jeneralize tonik-klonik nöbetler, EEG'de zemin aktivitesinin normal olması, epileptiform bir aktiviteye rastlanılmamış olmasına rağmen bilateral yavaş dalga deşarjlarının izlenmesi olgunun primer jeneralize epilepsi hastası olabileceğini düşündürmüştür. Barbeksaklondan sonra ilk ve tek monoterapi deneyimi olan LEV ile başarı sağlanamamış ve takiben tekrar monoterapinin kullanılmamış olması göz önünde bulundurularak bu imkanın bir kez daha denenilmesine karar verilmiştir. Sayılan bu nedenlere ek olarak hastada saptanan sınırdaki beyaz küre düşüklüğünün bir sebebi olabileceği de varsayılarak öncelikle LEV dozunun haftalık 250 mg'lık düşüşlerle kesilmesi planlandı. Kontrollerinde hastanın net tanımlayamadığı nöbet geçireceği hissi tarif etmesi ve VPA serum seviyesinin 51 mcg/ml bulunması üzerine, kullanmakta olduğu sodyum VPA 1500 mg/gün dozuna yükseltildi. LEV iki aylık süre içerisinde tamamen kesildi. Diyet polikliniği ile konsülte edildi ve günlük kalori ihtiyacı belirlendi. Hasta halen 3 aylık poliklinik kontrollerine devam etmektedir, uyku ile ilgili problemleri düzelmiş ve bir yıla yakın süredir nöbet yaşamamıştır. Son kan biyokimya-

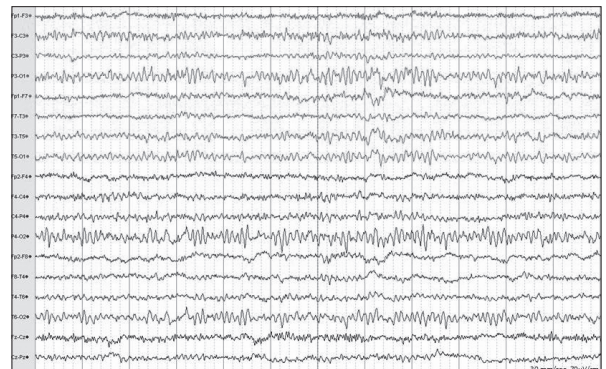


Şekil 1. Sol fronto-temporal yavaş (teta) aktivitenin karşı hemisfer homolog alanlara da yayıldığı izlenmektedir.

sında VPA düzeyi 74 mcg/ml saptanmış diğer tüm değerleri normal aralıkta bulunmuştur.

Olgu 2- Altmış iki yaşında kadın hasta ilk nöbetini 1973 yılında yirmi üç yaşında iken geçirmiş. Nöbet anını görenler; sabit bir noktaya bakakaldığını, ağzını şapırdattığını, dudaklarının morardığını ve o esnada sorulan sorulara cevap veremediğini belirtmişler. Şimdiye kadar hiç konvulziv nöbet yaşamamış. EEG'sinde sol temporo-okspital ve sağ oksipital bölgelerde fokal yavaş dalga deşarjları görüldü (Şekil 2). Son tedavi planında hasta, karbamazepin (KBZ) 1000 mg/gün, lamotrijin (LTG) 400 mg/gün ve barbeksaklon 200 mg/gün kullanıyordu. Bu tedavi altında nöbetleri kontrol altında değildi ve ayda ortalama 1-2 kez yukarıda tarif edilen kompleks parsiyel nöbetleri geçirmeye devam ediyordu. Elinde son iki kutu ilacının kaldığını belirten hastada, tedaviye dirençli temporal lob epilepsisi olduğu düşünüldü ve halen kullanmakta olduğu barbeksaklondan FB 100 mg/güne direk geçiş yapılması önerildi. Cerrahi tedavi alternatifinin olabileceği tartışılan ve bu konuda olumlu görüş belirtmeyen hastanın kontrollerinde yapılan değişiklik sonrasında bir sıkıntı yaşamadığı ve eski nöbetlerine benzer son bir nöbetini 1 ay kadar önce geçirdiği öğrenildi.

Olgu 3- Yaklaşık 50 yıldır epilepsi tanısı ile takip edilen 63 yaşında erkek hasta. Nöbetler önce baş ve gözlerin sağa doğru dönmesi ile başlıyor (versif nöbet), sonrasında önce sağ vücut yarısında ve takiben tüm vücutta tonik-klonik kasılmalar ile devam ediyormuş. İlk yıllarda yapılan EEG'lerinde bazen sol, bazen sağ temporal bölgelerde düzensizlik görüldüğü rapor edilmiş. Tedavisine ilk olarak görev nedeniyle bulunduğu Almanya'da KBZ ile başlanmış. Takiplerine yurtdışı ve Türkiye'de devam edildiğini, nöbetlerin devam



Şekil 2. Sol hemisfer posterior temporal bölgede fokal yavaş aktivite görülmektedir.

etmesi üzerine tedavisine barbeksaklon eklendiğini ifade ediyordu. Uzun süre kullandığı bu ikili antiepileptik ile ortalama senede bir kez olan bayılmaları, barbeksaklon kesildikten sonra sıklaşmış ve haftada birkaç kez nöbet geçirmeye başlamıştı.

Bu dönem içerisinde kliniğimizde yatırılan hastanın EEG'sinde (Şekil 3) 3-3.5 Hz jeneralize diken dalga deşarjları gözlemlendi. Öykü ve EEG bulguları temelinde primer jeneralize epilepsisi olduğu düşünülerek tedavisine topiramamat (TPM) eklendi ve tedricen dozu günlük 200 mg'a kadar yükseltildi. Ayaktan devam eden kontrollerinde hastanın yorgunluk, görme bozukluğu ve kognitif küntlük tanımlaması üzerine, biyokimyasal incelemeler planlandı ve KBZ serum seviyesi >20 mcg/ml bulundu. Tedavi dozları tekrar düzenlenen hasta, halen 800 mg/gün KBZ ve 150 mg/gün TPM kullanmaktadır, gündelik yakınmaları düzelmiş ve dokuz aydır nöbeti olmamıştır.

Tartışma

FB etkisini GABA reseptör aracılı post-sinaptik klor akımını artırarak ve kısmen de pre-sinaptik kalsiyum bağımlı potansiyelleri baskılayarak göstermektedir. Absans harici tüm epileptik nöbetlerin tedavisinde kullanılabilir. [2] Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) geliştirmekte olan ülkelerde, sekonder ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerin kontrolünde ekonomik avantajından dolayı öncelikli tedavi seçeneği olabileceğini vurgulamaktadır. [3] Bir FB bileşimi olan barbeksaklon'un 100 mg'lık dozunun etkinlik açısından 60 mg FB'a benzer olduğu ve daha az motor aktivite değişikliğine sebep olduğu bir deneysel araştırmada gösterilmiş olmasına rağmen, [4] bu konuda yeterli bilimsel veri



Şekil 3. Jeneralize epileptiform anormallik; 3-3.5 Hz diken-dalga aktivitesi.

bulunmamaktadır. Ülkemizde yeşil reçete ile alınabilen 100 mg'lık FB tabletlerinin (Luminal) hızlı değişim gereken durumlarda ilk alternatif olabileceği söylenebilir. İki numaralı olgunun kullanmakta olduğu 200 mg/gün barbeksaklon, 100 mg/gün FB ile bir gün içerisinde değiştirilmiş ve hasta bu değişimi klinik ek bir yakınması olmadan tolere etmiştir. FB kullanımını sınırlayan başlıca nedenler; sedasyon, hiperaktivite, ataksi, nistagmus, depresyon, kognitif bozulma, osteoporoz gibi sık karşılaşılan yan etkileri ve gebelikte FDA tarafından kategori D (fetüsa zararlı olduğu kanıtlanmış) olarak sınıflandırılmış olmasıdır. [1,2] Bir ve üç numaralı olgularımızda tekrar FB başlanılmamasının öncelikli sebepleri; hastaların servismize başvurduklarında barbeksaklon kullanmıyor olmaları, FB'nin ülkemizde yeşil reçete ve düşük sayıda tablet içeren ambalajlarda satılması, belirtilen yan etkilerin çokluğu ve hastaların ilerlemiş yaşı olarak sıralanabilir. FB ile benzer etki mekanizmasına sahip olan benzodiazepinler ve TPM'nin (ki birçok farklı mekanizmanın yanında GABA reseptör aracılı post-sinaptik klor iletimini kuvvetlendirerek de etki göstermektedir) [5] barbeksaklon yerine potansiyel tedavi alternatifi olabileceklerini akla getirmektedir. Üç numaralı olguda, TPM başlandıktan sonra nöbetlerinin kontrol altına alınmış olması bu tahmini desteklemektedir. Unutulmaması gereken bir nokta da KBZ ve TPM'nin de ileri yaşlarda özellikle kognitif yan etkilerinin olabileceği [2] bu sebeple tedaviye düşük dozlarla başlanıp nöbet kontrolü ve yan etki gelişimi takipleri yapılarak doz artışının sağlanmasıdır.

Epilepsi tedavisi için hazırlanan güncel rehberlerde, [6,7] hastalarda ilaç seçimi yapılırken öncelikle nöbet tipi ve etyolojik sınıflamanın yapılması önerilmektedir. Bu şekilde hem tedavi seçenekleri belirlenebilmekte hem de hastalığın prognozu hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. Komorbid hastalıkların varlığı ve buna bağlı kullandığı ilaçlar, mümkünse hastanın hayat tarzı göz önünde bulundurularak bireysel tedavi planı belirlenmelidir. Hastanın nöbet tipine uygun ilk AEİ ile optimal dozlara çıkılarak nöbet kontrolü sağlanmaya çalışılmalı, ancak bu şekilde başarılı olunmaz ise ikinci bir AEİ, tanı tekrar gözden geçirildikten sonra denenmelidir. Yeni monoterapi denenirken ilk ilacın dozu sabit tutulmalı ve yeni başlanan ilaç ise nöbet kontrolü sağlayan kararlı plazma konsantrasyonu elde edilene kadar titre edilmelidir. Bir AEİ'nin aniden kesilip yeni ilaca başlanması, hayati bir durum söz konusu olmadıkça önerilmez. Titrasyon sırasında artan yan etkiler ile karşılaşıldığında iki farklı strateji uygulanabilir. İlki, yeni başlanan ilacın doz artışına

paralel olarak ilk ilacın dozunun azaltılması (Flex-dose strategy), ikincisi ise ilk ilacın dozu sabit tutularak yeni ilacın dozunun azaltılması veya direk kesilmesidir (Fixed-dose strategy).^[8] Bu prensiplere bağlı kalarak birinci olguda öncelikle hastanın nöbet tipi belirlenmeye çalışılmış, öykü ve elektrofizyolojik bulgulara dayanılarak idyopatik jeneralize epilepsi tanısı konularak öncelikle LEV denenmiş ancak nöbet sıklığının artması üzerine VPA başlanarak, LEV'in dozu azaltılıp kesilmiştir.

Mevcut rehberler tedavide başarısız olunmuş veya yeterli nöbet kontrolü sağlanamamış ise alternatif tedavi önerileri getirmelerine rağmen, herhangi bir AEİ ile başarılı bir kontrol sağlanmış ancak ilacın temin edilmesinde güçlük yaşanması durumunda belirli bir yaklaşım tarzı sunmamaktadırlar. Bu aşamada bireysel ihtiyaçlar dikkate alınarak tedavinin planlanması en uygun müdahale olacaktır.

Tedaviye dirençli epilepsi söz konusu ise, yani en az iki, tanıya uygun AEİ yeterli dozda kullanılmış (mono veya politerapi) olmasına karşılık nöbet kontrolü sağlanamamışsa, önerilen diğer tedavi seçeneklerinin göz önünde bulundurulmasıdır.^[9] Dirençli epilepsi hastalarının düşük yaşam kalitesine sahip oldukları, işsizlik ve sosyal izolasyon benzeri problemler ile daha sık karşılaştıkları gösterilmiştir.^[10] Rezektif veya palyatif cerrahi yaklaşımlar, vagal sinir stimülasyonu, trigeminal sinir stimülasyonu, yardımcı davranışsal tedavi yöntemleri bu aşamada kullanılacak tedavilerin bazılarıdır.

Birçok yan etki ve ilaç-ilaç etkileşmelerine sebep olmalarına rağmen eski AEİ'lerin halen tercih edilmelerindeki başlıca sebepler; bu ilaçlara ait fazla deneyimin olması, hekimin kendini bu açıdan rahat hissetmesi ve tabii ki yeniler ile kıyaslandığında maliyetin düşük olmasıdır.^[11]

Yazımızda barbeksaklon örneğinden yola çıkarak AEİ değişimi tartışılmaya çalışılmıştır. Fikrimize göre bu ve benzeri durumların dile getirilmesi ile probleme yönelik farkındalık

artacak, tecrübe edilmiş akılcı tedavi alternatifleri sayesinde hasta mağduriyeti en aza indirilecektir.

Kaynaklar

1. Kwan P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia* 2004;45(9):1141-9.
2. Patsalos PN, Bourgeois BFD. The epilepsy prescriber's guide to antiepileptic drugs. Cambridge University Press; 2010.
3. Nimaga K, Desplats D, Doumbo O, Farnarier G. Treatment with phenobarbital and monitoring of epileptic patients in rural Mali. *Bull World Health Organ* 2002;80(7):532-7.
4. Bretas AD, de Lemos Neto M. Effects of barbexalone on the electroencephalogram, motor activity and experimental convulsions. *Arq Neuropsiquiatr* 1983;41(4):356-66.
5. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. İçinde: Bora İ, Yeni N, Gürses C, editörler. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s. 595-607.
6. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndrom. *Epilepsia* 2006;47(7):1094-120.
7. Türk Nöroloji Derneği Çalışma Grubu. *Epilepsi Rehberi*. (Canan Aykut Bingöl C, editör). Türk Nöroloji Derneği rehber yayınları; 2007.
8. Garnett WR, St Louis EK, Henry TR, Bramley T. Transitional polytherapy: tricks of the trade for monotherapy to monotherapy AED conversions. *Curr Neuropharmacol* 2009;7(2):83-95.
9. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069-77.
10. Noachtar S, Borggrafe I, Remi J. When to consider epilepsy surgery, and what surgical procedure? In: Schachter SC, editor. *Evidence-based management of epilepsy*. Gutenberg Press Ltd.; 2011. p. 33-53.
11. Vanlı Yavuz EN, Baykan B. Epilepsi tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Klinik Gelişim* 2010;23(1):39-43.