

## Parsiyel Epilepsilerde Vigabatrin ve Lamotrigin'in Etkinliği

### The Efficacy of Vigabatrin and Lamotrigine in Partial Epilepsies

Hacer BOZDEMİR<sup>1</sup>, Filiz KOÇ<sup>1</sup>, Şebnem BIÇAKÇI<sup>1</sup>, Yakup SARICA<sup>1</sup>

*Epilepsi* 1997;3(1-3):27-31

Antiepileptik tedaviye yanıt vermeyen parsiyel epilepsilerde vigabatrin (VGB) ve lamotrigin'in (LTG), ilave olarak uygulandığında nöbet frekansında belirgin azalmaya neden oldukları bilinmektedir. Son üç aydır tedavi protokolü değişmeyen ve klasik antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyen, parsiyel epilepsili 41 olguya (kompleks parsiyel nöbetli 31, sekonder jeneralize altı, fokal motor dört olgu) üç ay süre ile ilave olarak uygulanan VGB ve LTG'in nöbet sayısı ve şiddetine etkinliği araştırılmıştır. Vigabatrin grubunda (n=14), bir olguda nöbetler tamamen kontrol edilmiş; dokuz olguda nöbet sayısı %61 azalmış; dört olgu tedaviye yanıt vermemiştir. Lamotrigin grubunda (n=27) ise altı olguda nöbetler tamamen kontrol edilmiş; on iki olguda nöbet sayısı %58.3 oranında azalmış; dokuz olgu tedaviye yanıt vermemiştir. Nöbet şiddeti iki grupta da belirgin şekilde azalmıştır. Vigabatrin, serum karbamazepin düzeyinde düşmeye neden olmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Parsiyel epilepsi, vigabatrin,

It is known that vigabatrin (VGB) and lamotrigine (LTG) cause significant reduction in the frequency of seizures when added to treatment in cases with partial epilepsies not responding to antiepileptic treatment. We evaluated the effect of adding VGB and LTG to the treatment of 41 patients with partial seizures (complex partial seizures=31, secondary generalized=6, focal motor=4) on the number and severity of seizures. All the patients did not respond to classical antiepileptic drugs and the treatment protocols carried out did not undergo any change during the last three months. In the VGB (n=14) and LTG (n=27) groups the results were as follows: total control of seizures (1 versus 6 patients); decrease in frequency (61% decrease in 9 patients versus 58.3% decrease in 12 patients); no response (4 versus 9 patients). The severity of seizures significantly reduced in both groups. Vigabatrin caused a decrease in serum carbamazepine levels.

**Key Words:** Partial epilepsy, vigabatrin, lamotrigine.

Epilepsi tedavisinde farmakolojik yaklaşımlarda membran stabilizasyonunu sağlamak, ve/veya eksitator nörotransmisyonu azaltmak amaçlanır.

Vigabatrin (VGB), GABA (gamma-aminobutyric acid) katabolizmasını önlemekte ve inhibitör nörotransmitterlerin konsantrasyonunu arttırmaktadır.<sup>1-3</sup> Parsiyel epilepsilerde de nöbet frekansını önemli oranda azaltmaktadır. Jeneralize epilepsilerde daha az etkili olduğu bilinmektedir.<sup>4-8</sup>

Lamotrigin (LTG), voltaja duyarlı sodyum kanallarını kapatarak presinaptik membran stabilizasyonunu sağlamaktadır.<sup>4</sup> Bu ilaç, glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitlerin normal düzeylerini etkilemeksizin aşırı salınımlarını engellemektedir.<sup>9,10</sup> Lamotrigin, parsiyel ve primer jeneralize epilepsilerde nöbet frekansını azaltırken şiddetini de hafifletmektedir. Ayrıca olguların yaşam kalitesinde düzelleme sağlamaktadır.<sup>11-14</sup>

Klasik antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyen par-

siyel epilepsili 41 olguya ek tedavi olarak VGB ya da LTG uygulanarak bu ilaçların nöbet sayısı ve şiddetine olan etkinlikleri araştırılmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya klasik antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyen, son üç aydan bu yana tedavileri değiştirilmemiş parsiyel epilepsili 41 olgu alınmıştır. Otuz bir olguda kompleks parsiyel, altı olguda sekonder jeneralize ve dört olguda fokal motor nöbetler görülmüştür. Yirmi dört erkek, 17 kadın olgunun yaş ortalaması 25'dir (yaş dağılımı 15-45). Ortalama 10 yaşta (1-33 yaş) başlayan nöbetler 15 yıldır (3-39 yıl) devam etmektedir. VGB veya LTG ilavesi ile en az üç ay devam edilen tedavi esnasında her ay, bir ay içinde geçirilen nöbetlerin sayısı ve şiddeti öğrenilmiştir. Nöbet şiddeti; ++++=3 (çok şiddetli), +++=2 (orta şiddetli), ++=1 (hafif), ve +=0 (yok) olarak yorumlanmıştır. Antiepileptiklerin serum düzeyleri ölçümü gerçekleştirilmiştir. Tedavinin başlangıcında ve üçüncü ayında etkinlik değerlendirme amacı ile interiktal elektroensefalografi (EEG) kayıtları yanı sıra hematolojik ve biyokim-

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

yasal incelemeler tamamlanmıştır. İlaçların yan etkileri sorgulanmıştır. İlave tedavi olarak 14 olguya VGB 1000-1500 mg/gün, 27 olguya ise LTG 100-200 mg/gün verilmiştir. Üç ay süren tedavi sonrasında bu ilaçların, tedavinin birinci ve üçüncü aylarında nöbet frekansı, şiddeti ve anti epileptiklerin serum düzeylerine etkinliği t-test/Pairs ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmadaki ilaç kombinasyonları ve anti epileptik tedavi protokolü Tablo 1'de verilmiştir. Tedavilerine karbamazepin (KBZ)+VGB ile devam edilen beş olgunun birinde nöbetler tam düzelmiş, iki olguda nöbet frekansı azalmış, iki olguda ise değişiklik olmamıştır. KBZ+sodyum valproat (NaVP)+VGB uygulanan dört olgunun üçünde nöbet frekansı azalırken, bir olguda değişiklik olmamıştır. KBZ+fenobarbital (FB)+VGB ile tedavi edilen üç olguda da nöbet frekansında azalma olmuştur. Tedavileri KBZ+difenilhidantoin (DFH)+VGB ile sürdürülen iki olgudan birinde nöbet frekansı azalmış; diğer olgunun nöbetlerinde değişiklik görülmemiştir. VGB alan grupta 14 olgu birlikte değerlendirildiğinde birinci ayda gözlenen nöbet frekansı 21.07'den, üçüncü ayda 8.42'ye düşmüş ve nöbet frekansının %60 azaldığı görülmüştür. Dokuz olguda bu oran %60.1'dir. Bir olguda nöbetler tamamen kontrol altına alınmış, dört olguda ise nöbet frekansı değişmemiştir. Ancak bu olgulardan birinde nöbet şiddetinin azaldığı dikkati çekmiştir (Tablo 2).

Ek ilaç olarak LTG uygulandığında, KBZ+NaVP+LTG alan dokuz olgudan birinde tam düzelme görülmüştür. Beş olguda nöbet sayısı azalmış, üç olgunun nöbet sayısı değişmemiştir. Teda-

**TABLO 1**  
Standart Antiepileptikler ve Ek Tedavi

	Vigabatrin (n: 14)	Lamotrigin (n: 27)	Toplam (n: 41)
Karbamazepin	5	5	10
Karbamazepin + difenilhidantoin	2	3	5
Karbamazepin + Na valproat	4	9	13
Karbamazepin+ fenobarbital	3	7	10
Na valproat+ fenobarbital		2	2
Na valproat+ difenilhidantoin		1	1
Toplam	14	27	41

vinin KBZ+FB+LTG ile devam edildiği yedi olgunun ikisinde tam düzelme görülmüştür. Üç olguda nöbet sayısı azalırken, ikisinde değişiklik olmamıştır. KBZ+LTG uygulanan beş olgunun ikisinde nöbetler kontrol edilmiştir. İki olguda nöbet sayısı azalmış; bir olgunun nöbetlerinde değişiklik olmamıştır. Tedavinin NaVP+FB+LTG ile sürdürüldüğü iki olgudan birinde nöbet frekansı azalmış, diğer olguda ise değişiklik görülmemiştir. NaVP+DFH+LTG uygulanan bir olgunun nöbet frekansı değişmemiştir. LTG tedavisi uygulanan toplam 27 olguda bir ay içinde gözlenen nöbet sayısı 11.18'den 7.37'ye düşmüş ve nöbet frekansı %34.7 azalmıştır ( $p<0.001$ ). Altı olguda ise nöbetler %100 kontrol edilmiştir. On iki olguda nöbet frekansı %58.3 azalmış, ancak dokuz olgu tedaviye yanıt vermemiştir (Tablo 3).

**TABLO 2**  
Vigabatrin Uygulanan Grupta Nöbet Frekans ve Şiddeti

Vigabatrin	Tedavi öncesi nöbet frekansı (1. ayda)	Tedavi sonrası nöbet frekansı (3. ayda)	Azalma %	p
n:14	21.07	8.42	60.0	>0.05
n: 9	14.22	5.55	60.1	
n: 1	30.00	0.00	100.0	
n: 4	17.00	17.00	0.0	
	Tedavi öncesi nöbet şiddeti (1. ayda)	Tedavi sonrası nöbet şiddeti (3. ayda)	Azalma %	p
n:14	3.00	1.92	36.0	<0.001
n:10	3.00	1.80	40.0	
n: 1	3.00	3.00	0.00	
n: 3	3.00	0.00	100.0	

**TABLO 3**  
**Lamotrigin Uygulanan Grupta Nöbet Frekans ve Şiddeti**

Lamotrigin	Tedavi öncesi nöbet frekansı (1. ayda)	Tedavi sonrası nöbet frekansı (3. ayda)	Azalma %	p
n: 27	11.18	7.37	34.7	<0.001
n: 12	12.00	5.00	58.3	
n: 6	3.16	0.00	100.0	
n: 9	14.43	14.33	0.0	
	Tedavi öncesi nöbet şiddeti (1. ayda)	Tedavi sonrası nöbet şiddeti (3. ayda)	Azalma %	p
n: 27	3.00	1.51	49.7	<0.001
n: 13	3.00	1.30	56.7	
n: 6	3.00	0.00	100.0	
n: 8	3.00	3.00	0.0	

Hem VGB hem de LTG nöbet şiddetinde anlamlı azalmalara neden olmuşlardır ( $p < 0.001$ ). VGB uygulanan hastalarda karbamazepin serum düzeyinde belirgin azalma dikkati çekmiştir ( $p < 0.01$ ). Diğer antiepileptiklerin serum konsantrasyonlarında ise anlamlı değişiklik bulunmamıştır (Tablo 4). LTG'nin standart antiepileptikler ile etkileşimini düşündüren bulgu gözlenmemiştir (Tablo 5) ( $p > 0.05$ ). Üç aylık tedavi süresinde ilave olarak uygulanan VGB ve LTG'ye bağlı önemli yan etki görülmemiş, EEG bulgularında belirgin değişiklik olmamıştır.

### TARTIŞMA

Epilepsi hastalarının 2/3'ü monoterapiden yararlanmaktadır.<sup>15</sup> Politerapi ile iyileşme oranı ancak %80'e ulaşabilmektedir. Klasik antiepileptiklere yanıt vermeyen kronik epilepsiler olarak tanımlanan %20'lik grubun tedavisinde, günümüzde antiepileptik etkilerinden yararlanılmaya çalışılan değişik

ilaçlar kullanılmaktadır.<sup>16</sup> Bu grup ilaçların mevcut antiepileptiklerden daha etkili olmaları yanı sıra kullanım kolaylığı olmasına, ilaç etkileşiminin az ve yan etki potansiyelinin düşük olmasına özen gösterilmelidir.<sup>15,17</sup>

Bu çalışmada parsiyel epilepsilerde etkili oldukları bilinen VGB ve LTG'nin, kronik parsiyel epilepsili 41 olguda nöbet frekansı ve şiddetine etkinliği araştırılmıştır.

Vigabatrinin kronik parsiyel epilepsili olgularda nöbet frekansını %50'den daha fazla azalttığı bilinmektedir.<sup>7,18-20</sup> Çalışmamızda VGB ile, üç aylık tedavi süresi sonrasında nöbetler bir olguda tamamen düzelmiştir. On dört olguda nöbet frekansı %60 oranında azalmıştır. Dokuz olguda nöbet frekansının %60.1 azaldığı görülmüştür. Dört olgunun nöbet frekansı değişmemiş ancak birinde nöbetlerin şiddeti azalmıştır. Tüm olgular birlikte irdelendiğinde nöbet şiddeti %40 oranında azalmıştır.

**TABLO 4**  
**Vigabatrin Grubunda Antiepileptik Serum Düzeyleri (µgr/ml)**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Karbamazepin (n:14)	9.86 ± 3.12	7.71 ± 2.31	<0.001
Na valproat (n:4)	45.99 ± 15.59	43.59 ± 13.09	>0.05
Fenobarbital (n:3)	17.24 ± 8.84	14.46 ± 11.82	>0.05
Difenilhidantoin (n:2)	10.86 ± 5.04	17.69 ± 14.68	>0.05

**TABLO 5**  
**Lamotrigin Grubunda Antiepileptik Serum Düzeyleri (µgr/ml)**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Karbamazepin (n:23)	7.04 ± 1.45	6.41 ± 1.18	>0.05
Na valproat (n:12)	40.97 ± 11.25	38.74 ± 8.19	>0.05
Fenobarbital (n:9)	14.13 ± 11.62	11.73 ± 7.04	>0.05
Difenilhidantoin (n:4)	20.01 ± 11.40	10.88 ± 0.03	>0.05

Lamotrigin, eksitatör aminoasitlerden özellikle glutamatın presinaptik salınımını azaltmaktadır.<sup>9,10,23-25</sup> Bu ilaç, tedaviye dirençli parsiyel epilepsilerde nöbet frekansını %50 ya da daha fazla azaltabilmektedir.<sup>11-14,25-29</sup> İlave olarak LTG uyguladığımız 27 olguda üçüncü ayın sonunda toplam nöbet frekansı %34.7 azalmıştır. Altı olguda nöbetler tamamen ortadan kalkmıştır. On iki olguda nöbet frekansındaki azalma %58.3'dür. Dokuz olguda ise nöbetlerin sayısında değişiklik olmamıştır. Nöbet sayısında değişiklik olmayan dokuz olgunun birinde nöbetlerin şiddeti azalmıştır. Ayrıca tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde nöbet şiddeti %49.7 azalmıştır. Standart anti-epileptiklere LTG ilave edildiğinde tedavi gruplarının prognozunda farklılık olmamıştır.

Klinik gözlemler VGB'nin DFH, FB ve primidon'un (PM) serum konsantrasyonunu düşürdüğü yönündedir.<sup>21,22</sup> Ancak verilerimiz VGB'nin sadece KBZ'nin serum konsantrasyonunda anlamlı azalmalara neden olduğunu ( $p < 0.01$ ); NaVP, FB ve DFH'nin serum düzeylerindeki değişimlerin önemli olmadığını göstermiştir.

LTG'nin NaVP'nin plazma konsantrasyonunu yükselttiği bilinmektedir.<sup>12,30</sup> Çalışmamızda LTG'nin diğer anti-epileptik ilaçların serum düzeylerinde anlamlı değişiklik yaratmadığı görülmüştür.

Her iki grupta yer alan olgular birlikte irdelendiğinde, VGB uygulanan olguların %7'sinde nöbetler tamamen kontrol edilmiş, %64'ünde nöbet frekansı %60.1 azalmıştır. Tedavinin LTG ile sürdürüldüğü olguların %22'sinde nöbetler tam olarak kontrol edilebilmiştir. Olguların %44'ünde nöbetlerdeki frekans azalması %58.3'dür. VGB sadece KBZ'nin serum konsantrasyonunda anlamlı azalmaya neden olmuştur.

Üç aylık tedavi süresinde LTG ve VGB tedavisine bağlı önemli yan etki görülmemiştir. Ayrıca tedavi süresi içinde EEG'de belirgin değişiklik gözlenmemiştir.

Verilerimiz, standart anti-epileptiklere yanıt vermeyen parsiyel epilepsilerde, ilave olarak kullanıldıklarında, LTG ile nöbetlerin daha fazla olguda tam kontrol edildiğini, nöbet frekansında daha fazla azalmaya neden olduğunu ve standart anti-epileptikler ile anlamlı etkileşime girmediğini göstermiştir. Ancak VGB de nöbet frekansında belirgin azalmalara neden olabilmektedir. Sonuçta her iki ilacın da kronik parsiyel epilepsilerde güvenli olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Hammond EJ, Wilder BJ. Efficacy of a new anti-convulsant gamma-Vinyl GABA in experimental seizure models. *Neurology* 1983;33(Suppl 2):216(Abst).

2. Nanavati SM, Silverman RB. Mechanisms of inactivation of gamma-aminobutyric acid aminotransferase by the antiepilepsy drug gamma-vinyl GABA (vigabatrin). *J Am Chem Soc* 1991;113:9341-9.
3. Shin C, Rigsbee LC, McNamara JO. Anti-seizure and anti-epileptogenic effect of gamma-vinyl gamma-aminobutyric acid in amygdaloid kindling. *Brain Res* 1986;398:370-4.
4. Gram L, Klosterskov P, Dam M. gamma-Vinyl GABA a double-blind placebo controlled trial in partial epilepsy. *Ann Neurol* 1985;17:262-6.
5. Loiseau P, Hardenberg JP, Pestre M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 1986;27:115-20.
6. Rimmer EM, Richens A. Double-blind study of gamma-vinyl GABA in patients with refractory epilepsy. *Lancet* 1984;1:189-90.
7. Reynolds EH, Ring HA, Farr IN, et al. Open, double-blind and long-term study of vigabatrin in chronic epilepsy. *Epilepsia* 1991;32:530-8.
8. Reynolds EH. Gamma-vinyl GABA (vigabatrin): clinical experience in adult and adolescent patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1992;33 (Suppl 5):S30-4.
9. Miller AA, Wheatley P, Sawyer DA, et al. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: I. Anticonvulsant profile in mice and rats. *Epilepsia* 1986;27:483-9.
10. Goa KL, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993;46:152-76.
11. Binnie CD, Debets RMC, Engelsman M, et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;4:222-9.
12. Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989;30:356-63.
13. Loiseau P, Yuen AW, Duche B, et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990;7:136-45.
14. Sander JW, Patsalos PN, Oxley JR, et al. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990;6:221-6.
15. Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology* 1995;45(3 suppl 2):S12-6.
16. Mattson RH, Cramer CA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992;327:765-71.
17. Pellock JM. Antiepileptic drug therapy in the United States: A review of clinical studies and unmet needs. *Neurology* 1995;45(3 Suppl 2):S17-24.
18. Mumford JP, Dam M. Meta-analysis of European placebo controlled studies of vigabatrin in drug resistant epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27(Suppl 1):101S-107S.
19. Pillen E, Lhoir A. Long term (Five years or more) evaluation of vigabatrin in complex partial seizures. *Epilepsia*, 21st International Epilepsy Congress Sydney, Australia, September 3-8, 1995.

20. Kaloczkai A, Halasz P. Add-on vigabatrin therapy in drug resistant epilepsies: A retrospective long term study of efficacy and tolerance. *Epilepsia*, 21st International Epilepsy Congress Sydney. Australia, September 3-8, 1995.
21. Rimmer EM, Richens A. Interaction between vigabatrin and phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27: 27S-33S.
22. Browne TR, Mattson RH, Penry JK, et al. Vigabatrin for refractory complex partial seizures: multicenter single-blind study with long-term follow-up. *Neurology* 1987;37:184-9.
23. Wheatley PL, Miller AA. Effects of lamotrigine on electrically induced afterdischarge duration in anaesthetised rat, dog and marmoset. *Epilepsia* 1989;30:34-40.
24. Cheung H, Kamp D, Harris E. An in vitro investigation of the action of lamotrigine on neuronal voltage-activated sodium channels. *Epilepsy Res* 1992;13:107-12.
25. Yuen AW. Lamotrigine: a review of antiepileptic efficacy. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 5):S33-6.
26. Binnie C. An overview: efficacy of lamotrigine. In: Richens A, ed. *Clinical update on lamotrigine: a novel antiepileptic agent*. Kent: Wells Medical Ltd.1992;31-7.
27. Wilder BJ. The treatment of epilepsy: an overview of clinical practices. *Neurology* 1995;45(3 Suppl 2):s7-11.
28. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345:476-9.
29. Kalsborg M, Gram L, Dam M. Lamotrigine treatment of 92 patients with therapy resistant epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 7):S72 (Abst).
30. Montouris GD. Practical insights and clinical experience with combinations of the new antiepileptic drugs. *Neurology* 1995;45(3 suppl 2):S25-8.