

Parsiyel ve Jeneralize Epilepsilerde Valproat Monoterapisinin Etkin Dozlarının Karşılaştırılması

Comparison of Effective Doses of Valproate Monotherapy in Partial and Generalized Epilepsies

S. Naz YENİ, Ayşegül GÜNDÜZ, Çiğdem ÖZKARA, Naci KARAAĞAÇ

Epilepsi 2005;11(2-3):83-86

Amaç: Valproat (VPA) jeneralize ve parsiyel epilepsilerde etkili olan geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaçtır. Jeneralize epilepsilerde birinci tercih ilacı olarak kimi zaman oldukça düşük dozlarda etkili olabilmesine karşın, parsiyel epilepsilerde aynı yaygınlıkta kullanılmamaktadır. Bu çalışmada, VPA'nın iki nöbet tipindeki etkin dozları karşılaştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Valproat monoterapisini ile nöbetleri en az bir yıldır remisyonda olan ve nöbetleri parsiyel ve jeneralize olarak sınıflandırılabilmiş 37 hasta geriye dönük olarak incelendi. Parsiyel (14 hasta; 8 kadın, 6 erkek; ort. yaş 26) ve jeneralize (23 hasta; 14 kadın, 9 erkek; ort. yaş 22) epilepsi grupları nöbetleri kontrol eden VPA dozları (mg/kg/gün) açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet, epilepsi süresi ve VPA ile sağlanan remisyon süresi açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Parsiyel epilepsi grubunun VPA dozu 16.02 mg/kg/gün, jeneralize epilepsi grubunun ise 10.07 mg/kg/gün olarak hesaplandı ve bu dozlar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.01$).

Sonuç: Parsiyel epilepsilerde etkinlik sağlayan ortalama VPA dozu jeneralize epilepsilere göre daha yüksek bulundu. Bu durum, parsiyel epilepsili hastalarda yan etkiler ve maliyet açısından göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, jeneralize/ilaç tedavisi; epilepsi, parsiyel/ilaç tedavisi; nöbet; valproik asit/uygulama ve doz/terapötik kullanım.

Objectives: Valproate (VPA) has a wide spectrum, with efficacy both in partial and generalized seizures. Though it is the first choice drug in generalized seizures, sometimes effective in very low doses, its use in partial seizures is not so frequent. The aim of this study was to compare the effective doses of VPA in generalized and partial seizures.

Patients and Methods: This retrospective study included 37 patients whose seizures could be identified as partial or generalized and who had been in remission at least for a year on VPA monotherapy. Valproate doses (mg/kg/day) were compared between patients with partial (14 patients; 8 females, 6 males; mean age 26 years) and generalized (23 patients; 14 females, 9 males; mean age 22 years) epilepsy.

Results: No significant differences were found between the two epilepsy groups with respect to age, gender, duration of epilepsy, and duration of remission under VPA. The mean dose in the partial (16.02 mg/kg/day) epilepsy group was significantly higher than that found in the generalized (10.07 mg/kg/day) epilepsy group ($p<0.01$).

Conclusion: Our data show that a higher dose of VPA is required to control partial seizures. This should be kept in mind in terms of adverse effects and costs imposed on patients with partial epilepsy.

Key Words: Epilepsy, generalized/drug therapy; epilepsies, partial/drug therapy; seizures; valproic acid/administration & dosage/therapeutic use.

Dergiye geliş tarihi: 07.07.2005 Düzeltme isteği: 20.08.2005 Yayın için kabul tarihi: 23.08.2005

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı.

İletişim adresi: Dr. S. Naz Yeni, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 34303 Cerrahpaşa, İstanbul.

Tel: 0212 - 414 30 00 / 21078 Faks: 0216 - 349 80 43 e-posta: snaz@atlas.net.tr

Valproat (Sodyum Valproat, Valproik asit-VPA) jeneralize epilepsilerde birinci seçenek antiepileptik (AEİ) ilaçtır.^[1,2] Parsiyel epilepsilerdeki etkinliği ise çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Valproik asit parsiyel epilepsilerde de etkin olmasına ve etkinliği çeşitli çalışmalar da gösterilmiş olmasına karşın bu grupta sıklıkla birinci seçenek AEİ olarak kullanılmamaktadır.^[3-6] Karbamazepin (KBZ) ve VPA'nın parsiyel nöbetlerde etkinliğinin karşılaştırıldığı çoğu çalışmada, aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.^[3,5] Bir çalışmada, KBZ ve VPA'nın sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde (SJTK) ilk yıl %40-45 oranında nöbet kontrolü sağladığı bildirilmiştir.^[7] Ancak kompleks parsiyel nöbetlerde (KPN) nöbetlerin şiddeti ve sayısı açısından KBZ daha etkili bulunmuştur.^[4] Ayrıca, VPA'ya bağlı kilo alımı ile ilgili yan etkiler bu çalışmada dikkat çekicidir.^[4,8] Antiepileptik ilaç tedavisinde monoterapinin etkinliğinin olup olmadığının anlaşılabilmesi için, ilgili ilacın maksimal tolere edilebilen dozlarına kadar çıkılması gerekmektedir. Bazı ilaç etkinlik çalışmalarında ilaçların doz aralığı sabit tutulmaktadır ve bu da ilacın etkinliğinin ve etkin doz aralığının belirlenmesini güçleştirmektedir. Valproik asit'in nöbet kontrolü sağlayan etkin doz aralığı 15-60 mg/kg arasında değişkenlik göstermektedir.^[9]

Bu çalışmada jeneralize epilepsiler ile parsiyel epilepsilerde VPA'nın nöbetleri kontrol eden dozları kıyaslandı. Bu şekilde VPA'nın her iki nöbet tipindeki etkin dozları arasında farklılık olup olmadığı saptanmaya çalışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, epilepsi polikliniğimizde takip edilen, VPA monoterapisinde nöbetleri en az bir yıldır kontrol altında olan 37 hasta arasında retrospektif olarak dosya tarama yöntemi ile gerçekleştirildi. Epilepsi tanısının konulmasında, hasta ve yakınlarından alınan öykü ve rutin interiktal elektroensefalografi'den (EEG) yararlanıldı. Etyolojinin belirlenmesinde kraniyal manyetik rezonans (MR) ve nöbet sınıflandırmasında yine klinik, EEG ve MR verileri değerlendirmeye alındı. Nöbet sınıflaması yapılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Valproik asit başlangıç dozu 20 mg/kg'den daha yüksek olan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı, düşük dozlarla başlanarak etkinlik elde edilene kadar dozu yükseltilmiş olan hastalar çalışma-

ya dahil edildi. Bu çalışmada kullanılan parametreler; hastaların hastalık başlangıç yaşı, nöbet tipleri ve etyolojik sınıflandırmaları, nöbetlerin tanımlanan ilaçla remisyon süresi, remisyona girdikleri doz (mg/kg) olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil olan hastalar parsiyel epilepsi (PE) ve jeneralize epilepsi (JE) olarak iki gruba ayrıldı ve her iki grup demografik özellikleri açısından karşılaştırıldı. Etkin VPA dozları her iki grupta da kıyaslandı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı kullanılarak yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t-testi, nitel verilerin karşılaştırılmalarında ki-kare ve Fisher'in gerçeklik testi kullanıldı. Sonuçlar, p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 37 hasta dahil edildi. Parsiyel epilepsi grubunda 14 hasta (8 kadın, 6 erkek; ort. yaş 26; dağılım 13-51), JE grubunda 23 hasta (14 kadın, 9 erkek; ort. yaş 22; dağılım 18-36) değerlendirildi (Tablo 1). Hastaların epilepsi başlangıç yaşı, epilepsi ve remisyon süreleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Parsiyel epilepsi grubunda yer alan hastaların dördü semptomatik, biri idiyopatik, diğerleri ise kriptojenik parsiyel epilepsi olarak değerlendirildi. Sendromik tanı, hastaların birinde fotosensitif oksipital lob epilepsi olarak kondu. Nöbetler; hastaların 12'sinde SJTK, birinde KPN diğerlerinde ise KPN ve SJTK olarak sınıflandırıldı. Jeneralize epilepsi grubunda etyolojik olarak hastalar idiyopatik ve kriptojenik grupta yer aldı. Sendromlara göre yapılan değerlendirmede hastaların 13'ü juvenil miyoklonik epilepsi (JME), ikisi fotosensitif epilepsi, ikisi göz kapağı miyoklonili absans

TABLO 1

Hastaların gruplara dağılımı

	Jeneralize nöbet	Parsiyel nöbet	
Erkek	8 (%34.7)	6 (%42.8)	$\chi^2:1.0$
Kadın	15 (%65.2)	9 (%64.2)	$p>0.5$
Yaş	27.42±13.1	25.26±10.6	0.55
			$p>0.5$

TABLO 2
Hastaların nöbet başlangıç yaşları, epilepsi ve remisyon süreleri.

Hasta grupları	Epilepsi başlangıç yaşı (p<0.05)	Epilepsi süresi (sene) (p>0.05)	Remisyon süresi (sene) (p>0.5)
Parsiyel epilepsi	14.43 (3-26)	5.57 (1-15)	3.71 (1-15)
Jeneralize epilepsi	21.78 (8-54)	8.91 (1-24)	4.08 (1-15)

Epilepsi başlangıç yaşı açısından gruplar arasında farklılık izlenmiştir. Epilepsi süresi ve remisyon süresi açısından farklılık bulunmamıştır.

epilepsi (EMA), biri juvenil absans epilepsi (JAE) olarak sınıflandırıldı. Bir hasta hariç hastaların tümünde JTK nöbet izlenmekte ayrıca miyokloni, absans nöbetler de tanımlanmaktadır.

İki grup arasında yaş, cinsiyet, remisyon süresi, epilepsi süresi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1, 2). Epilepsi nöbetlerinin başlangıç yaşı açısından gruplar arasında farklılık anlamlı bulundu (p<0.05).

Parsiyel epilepsi grubunun VPA dozu 16.02 mg/kg/gün, JE grubunun ise 10.07 mg/kg/gün olarak hesap edildi ve bu dozlar açısından her iki grup kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farklılık olduğu izlendi (p<0.01) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Valproik asit jeneralize epilepsilerde birinci tercih antiepileptik ilaç olarak kullanılmaktadır.^[1] Parsiyel epilepsilerde de bu ilacın kullanım alanı olmasına karşın birinci tercih AEİ değildir. Parsiyel epilepsilerde VPA'nın etkinliğini araştıran çeşitli çalışmalarda sonuçlar olumlu görünmekte ve KBZ ve difenilhidantoin (DFH) ile etkinlik açısından eşdeğer olduğu vurgulanmaktadır.^[3] Tanımlanan etkinlik çalışmalarında, VPA dozlarının önemli ölçüde değişken olduğu dikkati çekmektedir.^[3-5] Oysa ilacın jeneralize epilepsilerde yüz güldürücü bir

başarısı vardır ve kimi zaman bu etkiyi oldukça düşük dozlarda göstermektedir. Bu nedenle, bu çalışmada VPA dozları parsiyel ve jeneralize epilepsilerde kıyaslanmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada, VPA'nın PE grubunda etkin dozu JE grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.

Epilepsilerin %65-70'i antiepileptik ilaç monoterapiyle remisyona girer. Geriye kalan tedaviye dirençli olguların ise önemli bir kısmını parsiyel epilepsiler oluşturur.^[10] Dirençliliğin daha fazla beklenebileceği parsiyel epilepsilerin AEİ tedavisinde etkin dozların daha yüksek olması beklenebilir. Richens ve ark.^[5] VPA ve KBZ'nin etkinliğini parsiyel ve jeneralize epilepsilerde incelemişlerdir. Jeneralize epilepsi'de ortalama VPA dozu 821 mg/gün olarak belirlenirken, ortalama doz PE için 1066 mg/gün olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada, KBZ'nin PE ve JE'lerdeki ortalama dozlarında ise farklılık saptanmamıştır.

Richens ve ark.nın^[5] çalışmasının gösterdiği gibi, VPA dozlarının JE ve PE'de farklı ama KBZ dozlarının benzer olmasının temelinde epilepsinin doğasından ziyade, VPA'ya özel bir yanıt paterninin olması ile ilgili bir durum söz konusu olabilir. Çalışmamıza, her iki grupta da VPA monoterapi ile en az bir yıl remisyona giren hastalar alındı ve gruplar arasında klinik

TABLO 3
Hastaların ağırlık ve dozlara göre kıyaslanması

	Jeneralize nöbet	Parsiyel nöbet	t	p
Kilo	68.25±16.36	61.89±17.94	-1.10	>0.05
Doz/gün	665.21±311.67	964.28±337.65	2.74	<0.01
Mg/kg/gün	10.07±5.25	16.02±5.18	3.35	<0.01

ve prognostik veriler açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlendi. Bu nedenle retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, bu tür bir önyargının olmadığı söylenebilir.

Bu çalışmada VPA'nın kan düzeyleri kullanılmadı. Valproik asit'in kan düzeylerinin fluktuasyon gösteriyor olması, ve bu fluktuasyonların nöbet kontrolü ve toksisite ile arasında bir ilişkinin gösterilememiş olması, nedeniyle kan düzeylerinin bakılması gerekli görülmemiştir.^[11,12]

Valproik asit'in etki mekanizması kesin olarak bilinmese de serebral kortekste, substantia nigrada, hipokampus ve serebellumda GABA-erjik inhibisyonu artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulguyla bağlantılı olarak VPA aspartat seviyelerini ve daha az oranda da gluatamat seviyelerini düşürmektedir. İyon kanalları üzerinde de etkileri olduğu düşünülmektedir. Özellikle voltaja bağımlı Na kanallarını etkileyerek, yüksek frekanslı nöronal ateşlemeyi inhibe etmekte olabileceği düşünülmektedir. Özellikle voltaja bağımlı Na kanallarını etkileyerek, yüksek frekanslı nöronal ateşlemeyi inhibe etmekte olabileceği düşünülmektedir. Özellikle voltaja bağımlı Na kanallarını etkileyerek, yüksek frekanslı nöronal ateşlemeyi inhibe etmekte olabileceği düşünülmektedir. Özellikle voltaja bağımlı Na kanallarını etkileyerek, yüksek frekanslı nöronal ateşlemeyi inhibe etmekte olabileceği düşünülmektedir.^[13] Ca ve K akımları üzerine de etkileri gözlenmiştir. Bazı antiepileptik ilaçlar pek çok mekanizmayla birden antiepileptik etki göstermekte ve böylece etki spektrumları geniş olmaktadır.^[14] Valproik asit'in geniş spektrumlu bir AEİ olmasına karşın JE'lere olan etkisini daha düşük dozlarda gösteriyor olması etki mekanizmasının bu tür epilepsilere daha özgün olduğunu düşündürmektedir.

Her ne kadar VPA geniş spektrumlu bir AEİ olsa da PE'de etkin doz daha yüksek olabilmektedir. Daha yüksek doz ise maliyet artışına ve yan etki sıklığının artmasına neden olabilmektedir. Bununla beraber çalışmanın retrospektif olarak dosya tarama yöntemi ile yapılması veri eksikliği nedeniyle hasta sayısının azalmasına neden olmuştur. Sonuçların değerlendirilmesinde bunun göz önünde bulundurulması ve bu nedenle çalışmanın klinik gözlem olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000;356:323-9.
2. Camfield CS, Camfield PR. Initiating drug therapy. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy principles and practice*. 3rd ed. USA: Lippincott-Williams and Wilkins; 2001. p. 759-67.
3. Despland PA. A retrospective study of 113 epileptic patients treated with sustained-release valproate. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 5:S99-100.
4. So EL, Lai CW, Pellock J, Mashman J, Brugger A. Safety and efficacy of valproate and carbamazepine in the treatment of complex partial seizures. *J Epilepsy* 1992;5:149-52.
5. Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. *Adult EPITEG Collaborative Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:682-7.
6. Turnbull DM, Howel D, Rawlins MD, Chadwick DW. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:815-9.
7. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313:145-51.
8. Mattson RH, Cramer JA, 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.
9. Bourgeois BFD. Valproate In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy principles and practice*. 3rd ed. USA: Lippincott-Williams and Wilkins; 2001. p. 843-52.
10. Hauser WA, Hesdorffer DC. Remission, intractability, mortality, and comorbidity of seizures. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy principles and practice*. 3rd ed. USA: Lippincott-Williams and Wilkins; 2001. p. 139-48.
11. Shorvon S. Commonly used anti-epileptic drugs. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G, editors. *Epilepsy*. 2nd ed. New York: Chapman & Hall; 1995. p. 184-205.
12. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:168-75.
13. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochem Int* 2000;37:103-10.
14. Dodson WE. Efficacy. In: Engel J JR, Pedley TA, editors. *Epilepsy a comprehensive textbook*. 1 Baskı. USA: Lippincott-Raven; 1998. p. 1155-64.