

Antiepileptik İlaçların Paradoksal Etkileri

Paradoxical Effects of Antiepileptic Drugs

S. Naz YENİ

Epilepsi 2005;11(1):44-48

Antiepileptik ilaçların (AEİ) epilepsi nöbetlerini artırması seyrek olarak görülen bir durumdur. Antiepileptik ilaçların verilmesiye çarpıcı bir şekilde artan nöbetlerin ilacın kesilmesi üzerine belirgin derecede azalması paradoksal nöbet kötüleşmesi tanısına götürebilir. Antiepileptik ilaçlara bağlı paradoksal nöbet kötüleşmesi dört nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir: Epilepsi nöbet tipine uygun olmayan AEİ seçimi yapılması, AEİ'lere bağlı ensefalopati, AEİ'lerin toksik etkileri ve yukarıda bildirilen nedenlerle açıklanamayan paradoksal nöbet artışı durumu. Bu derlemede, AEİ'lere bağlı nöbet kötüleşmesi ve altta yatan nedenler özetlendi ve konunun akılda tutulması gerekliliği vurgulanmak istendi.

Anahtar Sözcükler: Antikonvulsan/yan etki; çocuk; ilaç etkileşimi; ilaç toksisitesi; elektroensefalografi/ilâç etkisi; epilepsi/ilâç tedavisi; nöbet/ilâç tedavisi.

Aggravation of seizures by antiepileptic drugs (AED) is a rare phenomenon. Observation of a dramatic increase in seizure frequency after the introduction of an AED and a clear-cut decrease in its frequency to the baseline level may lead to a diagnosis of paradoxical seizure aggravation. It may be associated with one of the following four conditions: inappropriate selection of AEDs for a particular seizure type, AED-induced encephalopathy, AED intoxication, and unanticipated seizure aggravation that can not be accounted for by any known cause. In this review, AED-related seizure aggravation and its underlying mechanisms are revisited to point out the necessity to keep this rare phenomenon in mind.

Key Words: Anticonvulsants/adverse effects; child; drug interactions; drug toxicity; electroencephalography/drug effects; epilepsy/drug therapy; seizures/drug therapy.

Antiepileptik ilaçların (AEİ) beklenenden farklı olarak epilepsi nöbetlerini artırması seyrek olarak görülen bir durumdur. İlk olarak, Levy ve Fenichel^[1] tarafından 1965 yılında bahsedilmiştir. Antiepileptik ilaçlara bağlı nöbet artışı uzun zamandır bilinmesine karşın bu konuda sistematik araştırma ve bilgi azdır. Bu konu ile ilgili olarak yayınlanmış iki derleme ve üç supplementum makalesi, konuyu her yönü ile değerlendirebilmek ve ilgili literatüre ulaşabilmek açısından yararlı olmaktadır.^[2-6]

Tedavi altındaki hastalarda epilepsi nöbetlerinin artışı, epilepsi hastalığının (hipokampal skleroza bağlı mesiyal temporal lob epilepsisi-gibi) doğal seyri, komedikasyonların etkisi, eşlik eden hastalıklar, hastalık sürecindeki kendiliğinden fluktuasyonlar, AEİ etkisinin azalması, epilepsiye eşlik eden psikojen nöbetlerin eklenmesi ve hastanın tedaviye uyumu ile ilgili sorunlar ile açıklanabilir. Epilepsi nöbetlerinde artış ek tedavi olarak plasebo kullanımı sırasında da (ilave tedavide) hastaların %10'unda gö-

Dergiye geliş tarihi: 04.05.2005 Düzeltme isteği: 25.05.2005 Yayın için kabul tarihi: 31.05.2005

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

rülebilmektedir.^[7] Ancak, mevcut AEİ'lerin farklı mekanizmalarla nöbet artırıcı etkileri de olasıdır. Nadir görülen bu durum hakkında karar verebilmek için öncelikle ilaç ve nöbet artışı arasında neden-sonuç ilişkisi kurmak gerekir. Bu ilişkiyi kurabilmek için çeşitli ölçütler önerilmiştir. Bunlar, AEİ verilmesi ile nöbetlerde çarpıcı bir artışın izlenmesi, AEİ'nin kesilmesi ile nöbetlerin çarpıcı bir şekilde azalması ve AEİ'nin tekrar verilmesi ile nöbet artışının tekrar izlenmesidir.^[6] Ancak, paradoksal nöbet kötüleşmesinin düşünüldüğü bir durumda, aynı ilacın hastaya ikinci kez verilmesinin getireceği etik sorunlar nedeniyle son ölçüt tartışmalıdır.

Antiepileptik ilaçlara bağlı paradoksal nöbet kötüleşmesi dört başlık altında incelenebilir.

1. Epilepsi nöbet tipine uygun olmayan AEİ seçimi yapılması;
2. Antiepileptik ilaçlara bağlı ensefalopati;
3. Antiepileptik ilaçların toksik etkileri;
4. Yukarıda bildirilen nedenlerle açıklanamayan paradoksal nöbet artışı durumu.^[2-6]

Tanımlanan nedenlere bağlı olarak nöbetler değişik şekillerde görülebilir; hastanın var olan nöbeti artabilir, yeni bir epilepsi nöbet tipi ortaya çıkabilir (sıklıkla miyoklonik nöbetler) ya da non-epileptik miyokloniler (epilepsi ile karıştırılabilirler) izlenebilir.^[2-6]

NÖBET TİPİNE UYGUN OLMAYAN AEİ VERİLMESİ İLE ORTAYA ÇIKAN NÖBET ARTIŞI

Çeşitli nöbet tiplerinde etkili olurken, diğerlerine karşı etkisiz kalabilen ve hatta nöbet artışına yol açabilen AEİ'lerin varlığı nispeten iyi bilinen bir durumdur. Bunun tipik örnekleri arasında, juvenil miyoklonik epilepside karbamazepinin (KBZ) miyoklonik nöbetleri artırması ve KBZ'nin absans nöbetleri tetikleme sayılabilir. Bunun dışında, fenobarbital, fenitoin ve vigabatrinin absans nöbetleri artırdığı bilinmektedir.^[2-6] Tonik-klonik nöbetlerin etosüksimid ile artabileceği tartışmalı bir konu olmasına karşın, bu durumun zaman zaman bildirildiği görülmektedir.^[5] Atonik nöbetlerde fenitoin ve KBZ'nin, tonik nöbetlerde ise benzodiazepinlerin kötüleştirici etkileri bilinmektedir.^[2-4,6] Miyoklonik nöbetler üzerinde olumsuz etki ise vigabatrin, gabapentin, etosüksimid ve lamotrijin ile tanımlanmıştır.^[2-6]

ENTOKSİKASYON VE ENSEFALOPATİ HALLERİNDE PARADOKSAL NÖBET KÖTÜLEŞMESİ

Antiepileptik ilaçların yüksek kan düzeyleri sonucu ortaya çıkan nöbet artışları seyrek olarak karşılaşılan durumlardandır. Entoksikasyona diğer merkezi sinir sistemi toksisite belirtileri eklenmişse AEİ ensefalopatisinden bahsedilebilir. Ancak, kan düzeyleri normal düzeylerdeyken de merkezi sinir sistemi toksisitesi belirtilerinin eşlik ettiği bir tablo olarak nöbet artışı ile karşılaşılabılır. Bu durumla en sık ilişkilendirilen ilaç, non-lineer kinetiği nedeniyle entoksikasyona en yatkın AEİ olan fenitoin'dir. Ancak, fenitoin etkisinin gerçekten bildirildiği kadar sık karşılaşılan bir durum olup olmadığı da tartışmalıdır. Bir çalışmada, kan fenitoin düzeyi 20 µg/ml üzerinde olan 50 hastanın 14'ünde nöbet artışı izlenmiş; ancak, bu hastaların sadece beşinde nöbet artışı entoksikasyonla ilişkili (kan düzeyi 30 µg/ml üzerinde) bulunmuştur.^[8] Bir başka çalışmada, fenitoin kullanan 90 hastanın yedisinde nöbet artışı izlenmiş; ikisinde bu durumun entoksikasyonla bağlantılı olduğu saptanmıştır.^[9] Buradan yola çıkarak, fenitoina bağlı nöbet artışının çoketkenli olabileceği ileri sürülmüştür. Serum konsantrasyonları normal iken, aktif epoksid düzeylerinin yüksekliğine bağlı nöbet artışı (valproik asit ve fenitoin ilavesi ile epoksid metabolizasyonunun azalması yolu ile) KBZ kullanımı sırasında tanımlanmıştır.^[10] Ayrıca, KBZ kullanımı sırasında izlenebilen hiponatreminin de nöbet artışının nedeni olabileceği belirtilmiştir.^[11] Acetonap ve ark.^[11] 52 hiponatremik hastanın sekizinde nöbet artışı izlenmişlerdir. Valproik asit (VPA) kullanımına bağlı nöbet artışı, mevcut epilepsi nöbetlerinin artışı ya da nonepileptik negatif miyoklonus şeklinde karşımıza çıkabilir. Hepatotoksisite, toksik ensefalopati (normal serum düzeyleri ve hiperamonyemi varlığında) VPA'ya bağlı nöbet artışından sorumlu olabilir. Böyle bir olgu sunumunda, benzodiazepin antagonisti flumazenil verilerek hasta düzeltilmiş ve kötüleşmenin, benzodiazepin reseptör aktivitesindeki artışla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.^[12]

PARADOKSAL NÖBET KÖTÜLEŞMESİ

Toksik ya da bilinen metabolik bir sorun olmaksızın ve uygun nöbet tipinde kullanıldığı

halde, AEİ'nin nöbetleri artırması durumu gerçek anlamda paradoksal nöbet artışı olarak tanımlanabilir. Ancak, burada yanlış ilaç seçimi ile arasındaki ayrım açık değildir. Bir AEİ'nin belirli bir nöbet tipinde paradoksal nöbet artışı yaptığına dair yayınlar artıkça, o nöbet tipi için tanımlanan AEİ uygun olmayan ilaç haline gelebilmektedir. Yukarıda da vurgulandığı gibi, uygun doz ve kan düzeylerinde belirli bir AEİ'nin başlanması ile ortaya çıkan çarpıcı nöbet artışı ilacın azaltılması ile değil, tamamen kesilmesi ile azalıyorse paradoksal nöbet kötüleşmesinden bahsedilebilir. Belirli hasta grupları bu tür paradoksal etkilere daha açık görünmektedir. Bunlar, birden fazla nöbet tipi bir arada olan, bazal nöbet sayısı yüksek, politerapi alan, mental sorunlu, çocukluk ve ergenlik dönemindeki hastalardır. Ayrıca, bazı elektroensefalografi (EEG) bulgularının varlığında riskin arttığı bildirilmiştir. Frontal lob epilepsisi olanlar da risk altında olarak tanımlanmıştır.^[2-6]

Paradoksal nöbet artışı ile ilgili olarak en çok KBZ ile ilgili yayınlara rastlanmaktadır. Bu durum, ilacın yaygın kullanımından kaynaklanan bir önyargı olabilir. Parsiyel epilepsilerde KBZ ile ilgili olarak toplam 21 çocukta paradoksal etkiler bildirilmiştir.^[13-15] Kochen ve ark.^[16] KBZ tedavisinin EEG'de diken-dalga kompleksleri üzerine etkisini incelemişler; 2191 hastanın 77'sinde EEG kötüleşmesi izlenmiş, 25 hastada ise bu özelliğe nöbet artışı da eşlik etmiştir. Yazarlar, özellikle frontal lob epilepsili hastaların nöbet artışına daha duyarlı olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca, nöbetleri jeneralizasyon gösteren ve EEG'lerinde jeneralize deşarjlar izlenen hastalar, nöbetleri ve EEG'leri fokal kalkanlara göre paradoksal AEİ etkileri açısından daha riskli bulunmuştur.

Karbamazepin ve iyi gidişli Rolandik epilepsi (BRE) arasındaki paradoksal ilişki önemli tartışma konuları arasındadır. Karbamazepinin iyi gidişli Rolandik epilepsi ve çocukluğun iyi gidişli atipik parsiyel epilepsisinde özellikle EEG ve klinik kötüleşmeye neden olabileceği belirtilmiştir. Benzer bir durum fenobarbital ve lamotrijin ile de bildirilmiştir.^[2,17] Guerrini ve ark.^[2] idiyopatik epilepsilerde nöbet tipinden ziyade diken-dalga deşarjlarının morfolojilerinin ilaç seçiminde belirleyici olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Diğer taraftan, bu hastalardaki belirli AEİ'lere bağlı paradoksal kötüleşmenin,

sodyum iyon kanallarını bloke eden AEİ'lerin ortak özelliği olabileceği de tartışılmaktadır.^[17]

Status tedavisinde kullanılan benzodiazepinlerin, Lennox-Gastaut sendromlu bazı hastalarda paradoksal bir şekilde statusu tetikleyebildiği bildirilmiş; bu hastalarda, tonik nöbet statusunun ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır.^[18]

Vigabatrin kullanımı ile ağır epilepsili 194 çocuğun %20'sinde yeni nöbet tipleri ortaya çıkmış ve bu durumun dozdan ziyade epilepsi tipiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Özellikle semptomatik parsiyel epilepsili hastalarda miyoklonik nöbetler genel durumu kötüleştirebilmektedir.^[19]

Valproik asidin absans nöbetleri kötüleştirebildiği de bildirilmiştir. Valproik asit monoterapisinde olan absans epilepsili 141 hastanın sekizinde nöbet kötüleşmesi gözlenmiş; bunların beşinde ilaç tekrar denendiğinde aynı sonuç ortaya çıkmıştır.^[20] Ancak, Hirsch ve Genton'un^[21] literatürü tarayarak yaptıkları bir değerlendirmede, VPA'nın bu tür paradoksal nöbet artırıcı etkisinin çok düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Valproik asitle ilgili paradoksal nöbet artışı Yiğit^[22] tarafından üç olguda bildirilmiştir. Bu olguların özellikle birinde bu etki net olarak saptanabilmiştir.

Etosüksimidin absans epilepsili dört yaşındaki bir hastada nöbet artışı yaptığından bahsedilmişse de, bu hastanın kliniğinde pek çok atipik özellik dikkat çekmiştir.^[23]

Yeni geliştirilmekte olan antiepileptik ilaçlarla da nöbet artışı bildirimleri olmaktadır. Tiagabin ile ilgili nonkonvulsif status epileptikus geliştiğine dair yayınlar vardır.^[24-26]

Entellektüel sorunları olan tedaviye dirençli epilepsi hastalarında tedaviye topiramatin eklenmesi ile %3 oranında nöbet kötüleşmesi izlenmiştir.^[27] Ancak, bu oran plasebo ile görülen nöbet kötüleşme oranlarından daha yüksek değildir. Somerville^[28] tiagabin, topiramatin ve levatiresetamin ek tedavi olarak kullanıldığı çeşitli çalışmalarda nöbet artış oranlarını değerlendirmiş; nöbet artışını topiramatin ve levatiresetaminde plaseboya göre daha düşük, tiagabinde ise istatistiksel anlamlılığa varmayan derecede daha yüksek bulmuştur.

Antiepileptik ilaçlara bağlı paradoksal nöbet kötüleşmesinin nedenleri ve altta yatan me-

kanizmalar bilinmemektedir. Otozomal dominant nokturnal frontal epilepside KBZ'nin etkinliği iyi bilinmektedir. Karbamazepin gibi, sodyum iyon kanalları üzerinde etki eden diğer AEİ'lerin de bu nöbetlerde etkili olması beklenebilir. Ancak, genetik ve farmakolojik çalışmalar, bu nöbetlerin nikotinik asetil kolin reseptörlerindeki mutasyonlarla ilişkili olduğunu ve VPA'nın değil ama KBZ'nin bu reseptörlere karşı etkili olduğunu göstermiştir.^[29] Bu özel örnekte görüldüğü gibi, epileptogenezin açıklanması ve AEİ'lerin etki mekanizmalarının tam olarak belirlenmesi, nöbet tipine ve sendromuna uygun AEİ'leri belirlememizi ve aynı zamanda paradoksal kötüleşmeleri de anlayabilmemizi sağlayacaktır.

Antiepileptik ilaç etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan paradoksal nöbet kötüleşmesi nadir görülen bir durum olduğu için, herhangi bir tedavinin kötüleştirici etki yaptığı kararını verirken dikkatli olunmalıdır. Tedaviye dirençli hastalarda doğal kötüleşme dönemleri olabilmektedir. Öte yandan, hastaların uyum bozuklukları mutlaka akılda tutulmalı ve gerekli araştırmalar yapılmalıdır (mümkünse, kan düzeyi tayinleri gibi). Nöbet artışlarında ilaç etkileşimleri ve buna bağlı olarak AEİ etkilerinin azalması da önemli ve akılda tutulması gereken bir olasıdır. Hastanın kullanmakta olduğu AEİ'ler yanı sıra diğer olası tedavileri de sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Levy LL, Fenichel GM. Diphenylhydantoin activated seizures. *Neurology* 1965;15:716-22.
- Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 3:S2-10.
- Berkovic SF. Aggravation of generalized epilepsies. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 3:S11-4.
- Elger CE, Bauer J, Scherrmann J, Widman G. Aggravation of focal epileptic seizures by antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998;39 Suppl 3:S15-8.
- Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39:5-17.
- Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand* 1996;94:367-77.
- Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. *Epilepsia* 1994;35:795-801.
- Stilman N, Masdeu JC. Incidence of seizures with phenytoin toxicity. *Neurology* 1985;35:1769-72.
- Osorio I, Burnstine TH, Remler B, Manon-Espaillet R, Reed RC. Phenytoin-induced seizures: a paradoxical effect at toxic concentrations in epileptic patients. *Epilepsia* 1989;30:230-4.
- So EL, Ruggles KH, Cascino GD, Ahmann PA, Weatherford KW. Seizure exacerbation and status epilepticus related to carbamazepine-10,11-epoxide. *Ann Neurol* 1994;35:743-6.
- Asconapé J, Lancman M, Oles K. Carbamazepine related hyponatremia: risk factors and clinical consequences. *Epilepsia* 1996;37 Suppl 5:152.
- Steinhoff BJ, Stodieck SR. Temporary abolition of seizure activity by flumazenil in a case of valproate-induced non-convulsive status epilepticus. *Seizure* 1993;2:261-5.
- Shields WD, Saslow E. Myoclonic, atonic, and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology* 1983;33:1487-9.
- Kimura M, Yoshino K, Suzuki N. Carbamazepine-exacerbated epilepsy with multifocal shifting independent epileptiform discharges on electroencephalogram: a case report. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49:65-7.
- Parmeggiani A, Fraticelli E, Rossi PG. Exacerbation of epileptic seizures by carbamazepine: report of 10 cases. *Seizure* 1998;7:479-83.
- Kochen S, Giagante B, Oddo S. Spike-and-wave complexes and seizure exacerbation caused by carbamazepine. *Eur J Neurol* 2002;9:41-7.
- Cerminara C, Montanaro ML, Curatolo P, Seri S. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2004;63:373-5.
- Tassinari CA, Dravet C, Roger J, Cano JP, Gastaut H. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1972;13:421-35.
- Lortie A, Chiron C, Mumford J, Dulac O. The potential for increasing seizure frequency, relapse, and appearance of new seizure types with vigabatrin. *Neurology* 1993;43(11 Suppl 5):S24-7.
- Lerman-Sagie T, Waternberg N, Kramer U, Shahar E, Lerman P. Absence seizures aggravated by valproic acid. *Epilepsia* 2001;42:941-3.
- Hirsch E, Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? *CNS Drugs* 2003;17:633-40.
- Yiğit A. üç hastada sodyum valproat ile tonik-klonik nöbetlerin kötüleşmesi. *Epilepsi* 2004;10:106-8.
- Todorov AB, Lenn NJ, Gabor AJ. Exacerbation generalized nonconvulsive seizures with ethosuximide therapy. *Arch Neurol* 1978;35:389-91.
- Eckardt KM, Steinhoff BJ. Nonconvulsive status epilepticus in two patients receiving tiagabine treatment. *Epilepsia* 1998;39:671-4.
- Ettinger AB, Bernal OG, Andriola MR, Bagchi S, Flores P, Just C, et al. Two cases of nonconvulsive status epilepticus in association with tiagabine therapy. *Epilepsia* 1999;40:1159-62.
- Imperiale D, Pignatta P, Cerrato P, Montalenti E,

- Ravetti C, Benna P. Nonconvulsive status epilepticus due to a de novo contralateral focus during tiagabine adjunctive therapy. *Seizure* 2003;12:319-22.
27. Arvio M, Sillanpaa M. Topiramate in long-term treatment of epilepsy in the intellectually disabled. *J Intellect Disabil Res* 2005;49(Pt 3):183-9.
28. Somerville ER. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? *Neurology* 2002;59:79-83.
29. Picard F, Bertrand S, Steinlein OK, Bertrand D. Mutated nicotinic receptors responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy are more sensitive to carbamazepine. *Epilepsia* 1999; 40:1198-209.