

Tedaviye Dirençli Epilepside Vigabatrin: Prospektif, Açık Bir Çalışma

Vigabatrin in Intractable Epilepsy: An Open, Prospective Study

Hatice TANKIŞI, Şenay ÖZBAKIR, Hayat GÜVEN, Erden AYTAÇ, Bülent GÜVEN

Epilepsi 1999;5(2):75-79

Amaç: Tedaviye dirençli epilepsili hastalarda vigabatrinin (gamma-vinyl GABA) etkinliği, güvenilirliliği ve tolere edilebilirliğini araştırmak.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya tedaviye dirençli epilepsisi olan 25 hasta alındı ve ek tedavi olarak günde 1.5-4 gr vigabatrin verildi. Hastalar bir yıl boyunca izlendi.

Bulgular: Parsiyel epilepsili hastaların %62.5'inde, jeneralize epilepsili hastaların %50'sinde ve tüm nöbet tiplerinde hastaların %58.5'inde nöbet sıklığında %50'nin üzerinde bir azalma saptandı. Hastaların %13'ü nöbetsiz idi. Birlikte kullanılan antiepileptik ilaçların serum düzeyleri, serum fenitoin düzeyindeki %10-18'lik düşme dışında, değişmedi. Ajitasyon nedeniyle çalışma dışı bırakılan bir hasta dışında hiçbir ciddi yan etki gözlenmedi.

Sonuç: Tedaviye dirençli epilepsili hastalarda vigabatrin ile ek tedavinin etkili olduğu ve iyi tolere edildiği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi/ilâç tedavisi; aminokaproik asitler/terapötik kullanım/metabolizma/yan etkiler; antikonvülanlar/terapötik kullanım/farmakoloji; vigabatrin.

Objectives: To evaluate the efficacy, safety and tolerability of vigabatrin (gamma-vinyl GABA) in patients with drug-resistant epilepsy.

Patients and Methods: Twenty-five patients with drug-resistant epilepsy were included. Vigabatrin 1.5-4 gr was given daily as add-on therapy. Patients were followed-up for a year.

Results: Seizure frequency decreased by more than 50% in all patients, being 62.5% in partial epilepsy, 50% in generalized epilepsy and 58.5% in all seizure groups. Of the study group, 13% remained seizure-free. Serum levels of other anti-convulsants administered remained unchanged, with the exception of a 10-18% decrease in serum phenytoin levels. No serious adverse effects occurred except in one patient who was withdrawn from the study because of agitation.

Conclusion: Add-on treatment with vigabatrin is effective and well-tolerated in patients with drug-resistant epilepsy.

Key Words: Epilepsy/drug therapy; aminocaproic acids/therapeutic use/metabolism/adverse effects; anti-convulsants/therapeutic use/pharmacology; vigabatrin.

Vigabatrin, GABA-T'nin geri dönüşümsüz inhibisyonu ile etkisini gösteren son yıllarda kullanıma girmiş bir ajandır. GABA'nın sentetik bir türevi ve yapısal bir GABA analogu olan bu madde kimyasal olarak gamma-vinyl GABA'dır.^[1,2] Son çalışmalarda GABA uptake inhibisyonu

üzerinden de etkisinin olabileceği ileri sürülmektedir.^[1] Oral alımı takiben hızlı ve tam olarak absorbe edilir ve emilimi yemeklerden etkilenmez.^[3] İlaça dönüşümsüz olarak bağlanan enzimin yerine yenisinin sentez edilmesi gerektiğinden farmakodinamik etkisi çok uzun olup,

Dergiyeye geliş tarihi: 16.01.1997 Düzeltme isteği: 05.07.1999 Yayın için kabul tarihi: 28.08.1999

SSK Ankara Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, (Tankışi, Özbakır, Güven, Aytaç, Güven) Uzm. Dr.; Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği, (Özbakır) Uzm. Dr.

İletişim adresi: Dr. Hatice Tankışi, Name Sok. Metin Apt. No: 5/3, 06450 Dikmen - Ankara. Tel: 0312 - 482 52 29

günde bir veya iki dozda verilebilir; aynı nedenle ilacın serum düzeyi ile klinik durum arasında herhangi bir doğrudan ilişki olmadığından serum düzeylerinin tayini gerekmez.^[1,3,4]

Tek ve çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda, refrakter epilepsili hastalarda özellikle de parsiyel nöbetlerde, ek tedavi olarak vigabatrinin çok az yan etkiye sahip olduğu ve nöbet sıklığında belirgin azalma sağladığı saptanmıştır.^[5-9]

Bu çalışma, tedaviye dirençli epilepsisi olan 25 hastada ek tedavi olarak vigabatrinin etkinliğini ve ilaca karşı olan toleransı araştırmak amacıyla düzenlenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, yeterli dozda ve uygun anti epileptik kullanımına karşın, kronik ve kontrol edilemeyen epilepsisi olan ve ek tedavi olarak vigabatrin verilen 25 hasta alındı. Hastalar vigabatrin tedavisi öncesi, 1-3 arasında değişen sayıda klasik anti epileptik ilaçları kullanmaktaydı ve çalışma boyunca hastaların tedavilerinde değişiklik yapılmadı. Olgularda tanımlanan nöbetler, Uluslararası Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu'nun 1981'deki sınıflandırması esas alınarak yapıldı.^[10] Nöbet tipleri açısından hastaların dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların çalışmaya alınmaları için aşağıdaki kriterler göz önünde bulunduruldu: (i) 16 yaş ve üzerinde olmak, (ii) nöbet tipine bakılmaksızın klasik anti epileptik ilaçlarla kontrol edilemeyen nöbetlere sahip olmak, (iii) son üç aydır ayda dört veya daha fazla nöbet sıklığının bulunması, (iv) son üç aydır tedavide değişiklik olmaması, (v) ciddi bir böbrek, kalp veya karaciğer yetmezliğinin olmaması, (vi) psikiyatrik bir bozukluğun bulunmaması, (vii) gebelik riskinin olmaması, (viii) alkol veya ilaç bağımlılığının bulunmaması.

Hastalar iki fazda incelendi. İlk iki ay olan titrasyon fazında vigabatrin, günde total 1 gr, iki eşit dozda ek tedavi olarak uygulandı ve etki görülünceye veya yan etki oluşuncaya kadar doz haftada bir 500 mg artırıldı. Hastalar, bu dönemde iki haftada bir kontrole çağırılarak optimal ilaç dozları ayarlandı. İdame fazında hastalar günde total 1.5-4 gr arasında değişen dozlarda tedavi ile bir yıl boyunca izlendi ve üç ayda bir kontrole çağırıldı. Her kontrolde hastaların fizik ve ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıldı; tansiyon, nabız ve kilolarına bakıldı. Ayrıca tam kan sayımları, kan biyokimyası ve kullanılan

TABLO 1

Nöbet Tipleri Açısından Hastaların Dağılımı

Nöbet tipi	Hasta sayısı
1. Parsiyel nöbetler	16 (%67)
- Basit parsiyel	1
- Kompleks parsiyel	4
- Sekonder jeneralize	11
2. Jeneralize nöbetler	8 (%29)
- Absans	1
- Tonik	2
- Tonik-klonik	4
3. Epileptik sendromlar	1 (%4)
- Lennox-Gastaut Sendromu	1

diğer anti epileptik ilaçların serum düzeylerine bakıldı. Her kontrolde EEG tetkikleri yapıldı. Çalışma süresince hastaların kendilerine verilen izlem formlarına nöbetlerini kaydetmeleri istendi. Her kontrolde hasta ve yakınları yan etkiler açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulandı.

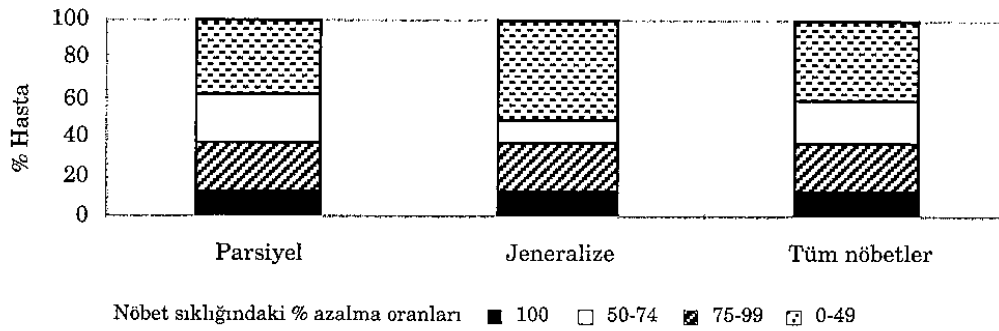
BULGULAR

Hastaların yaşları 16-45 (ortalama yaş 26±8.2) arasında değişmekteydi. Erkek/kadın oranı:15/9, nöbet süresi 3-25 yıl (ortalama 15.5±9.2) idi. Tedavi öncesi ve kontrol EEG'lerinde çalışma boyunca belirgin bir değişiklik saptanmadı.

Bir yıllık idame fazı süresince aylık nöbet sıklığındaki düzelme oranları üç aylık periyodlar halinde belirlendi. Parsiyel epilepsili hastaların %62.5'inde, jeneralize epilepsili hastaların %50'sinde ve tüm nöbet tiplerinde, hastaların %58.5'inde nöbet sıklığında %50'nin üzerinde bir düzelme saptandı. Hastaların %13'ü nöbetsiz olarak izlendi (Şekil 1).

İzleme süresince, her kontrolde yapılan tam kan sayımı ve kan biyokimyası değerlerinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Vigabatrin tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında hastaların kullanmakta oldukları diğer anti epileptik ilaçların serum düzeylerine bakıldı. Na-valproat, karbamazepin, fenobarbital ve primidon düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, fenitoin düzeylerinde %10-18 arasında bir düşüş izlendi. Vigabatrin ile birlikte kullanılan diğer anti epileptik ilaçların serum düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tüm kontrollerde ilaç yan etkileri ayrıntılı bir şekilde sorgulandı. Bir hastada eksitasyon ve şiddetli ajitasyon nedeniyle ilaç kesildi. Has-



ŞEKİL 1

Parsiyel, jeneralize ve tüm nöbet tiplerinde, nöbet sıklığındaki düzelme oranları.

talarda görülen yan etkilerin tümü Tablo 3'te gösterilmiştir. Yan etkiler genellikle tedavinin ilk üç ayında gözlendi ve ilaç dozu azaltılmaksızın spontan olarak düzelme eğilimi gösterdi. Bir hastada tedavinin yedinci ayında kilo artışı saptandı.

TARTIŞMA

Epilepside, nöbet mekanizmasında GABA'erjik iletimdeki bir aksaklığın rol oynayabileceği uzun yıllardır bilinen ve araştırılan bir konudur.^[11,12] Vigabatin bu araştırmalar sonucunda elde edilen, GABA'erjik inhibisyonu artırmak ve antikonvülzan etki oluşturmak amacıyla sentezlenmiş bir spesifik dönüşümsüz GABA-T inhibitörüdür.^[7]

Vigabatinin asıl etkinliği parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler üzerinedir; fakat yapılan çok sayıda geniş kapsamlı çalışmada elde edilen deneyimler primer jeneralize nöbetlerde de yararlı olabileceğini göstermiştir; ancak bu etkinliğin parsiyel nöbetlerle karşılaştırıldığında oldukça düşük olduğu bildirilmektedir.^[5,6]

Başlangıçtaki çalışmalar çoğunlukla tek-kör şartlar altında yapılmıştır. Bunlar ilaca dirençli epilepsili hastalarda mevcut tedaviye günde 1-3

gr vigabatin ekleyerek gerçekleştirilmiş ve hastaların %60-75'inde nöbet sıklığında belirgin bir azalma sağlanmıştır.^[7,8] Sonraları daha geniş hasta grupları ile ve plasebo kontrollü, çift-kör yapılan çalışmalar, daha önce elde edilen umut verici sonuçları desteklemiş ve çeşitli çalışmalarda tüm nöbet tiplerinde hastaların %30-75'inde, kompleks parsiyel nöbetlerde hastaların %50-55'inde; Lennox-Gastaut sendromlu hastalarla yapılan bir açık çalışmada ise hastaların %85'inde nöbet sıklığında %50'nin üzerinde bir düzelme elde edilmiştir.^[5,6,9,13-15]

Çok sayıda çalışma sonunda vigabatinin en etkili dozunun 2-4 gr/gün olduğu, 6 gr/güne kadar çıkan yüksek dozlarda ise etkide belirgin bir artma olmazken yan etki insidansının arttığı saptanmıştır.^[1,5,7]

Bu çalışmada hastalara 1.5-4 gr/gün dozda vigabatin tedavisi uygulandı ve parsiyel nöbetlerde hastaların %62.5'inde, jeneralize nöbetlerde hastaların %50'sinde ve tüm nöbet tiplerinde hastaların %58.5'inde nöbet sıklığında %50'nin üzerinde bir düzelme saptandı. İki parsiyel ve biri jeneralize epilepsili olmak üzere üç hastada (%13) nöbet yinelemedi. Lennox-Gastaut sendromlu bir hastada vigabatin teda-

TABLO 2

Vigabatin ile Birlikte Kullanılan Antiepileptik İlaçların Serum Düzeyleri (µgr/ml)

İlaç	Hasta sayısı	Tedavi öncesi	Titrasyon fazı sonunda	İdame fazının 6. ayında	İdame fazının sonunda
Karbamazepin	20	7.2±1.3	7.1±1.4	7.2±1.6	7.6±1.7
Na Valproat	6	60±8.0	56.5±20.4	61.3±15.7	65.3±18.3
Fenitoin	4	14.0±3.9	11.5±2.5	12.3±3.0	11.7±1.9
Fenobarbital	2	15.5±4.0	16.9±5.8	15.6±4.9	15.8±4.0
Primidon	1	13.2	14.1	13.8	13.0

TABLO 3
Yan Etkilerin Dağılımı

Yan etki	Olgu sayısı	Oran (%)
Uyku hali	4	16
Elde titreme	3	12
Halsizlik	2	8
Baş ağrısı	2	8
Ataksi	1	4
Eksitasyon, ajitasyon	1	4
Motivasyon azlığı	1	4
Daha uyanık olma	1	4
Kilo alma	1	4

Veriler yan etkiler nedeniyle çalışma dışı bırakılan hastayı da içermektedir.

visine oldukça iyi yanıt alındı ve nöbet sıklığında %50-75'lik bir düzelme gözlemlendi.

Vigabatrin tüm hastalara ek tedavi olarak uygulandı ve tedavi süresince hastaların kullanmakta oldukları diğer antiepileptik ilaçların serum düzeylerine bakıldı. Fenitoin düzeyindeki %10-18'lik bir düşüş dışında ilaç serum düzeylerinde başka bir etkileşim saptanmadı. Fenitoin ile olan bu etkileşimin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Birçok çalışmada bu etkileşim vurgulanmakta, bazı araştırmalarda fenitoin absorpsiyonundaki azalmaya bağlanmaktadır.^[5,16]

Hastaların EEG'lerinde çalışma boyunca epileptiform aktivite değişiklikleri ile klinik durum arasında, daha önce yayınlanan çalışmalara benzer şekilde belirgin bir korelasyon kurulamamıştır.^[8,9,11,12,14]

Vigabatrine karşı tolerans oldukça iyi olup yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmak zorunda kalan hasta sayısı çok azdır.^[7,17] Bazı hayvan deneylerinde beyaz cevherde mikrovaküolizasyon (intramyelinik ödem) görülmesi üzerine vigabatrinin klinik uygulamasına dikkat çekilmiştir. Ancak bu değişiklikler vigabatrinin kesilmesi ile düzelmiş ve insanlarda yapılan çok sayıda patoloji çalışmalarında benzer bulgulara rastlanmamıştır.^[18-20]

Son yıllarda vigabatrin kullanmakta olan hastalarda, GABA ile ilişkili retinal disfonksiyona bağlı olabileceği düşünülen bulanık görme yakınmaları ve görme alanında daralmalar tanımlanmakta ve bunların bazı hastalarda kalıcı olabileceği belirtilmektedir.^[21,22] Çalışmamızda bu konu göz önünde bulundurulmamıştır.

Birçok çalışmada vigabatrinin, yüksek dozlarda bile kognitif testler ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi saptanmamış, fakat nadir olarak depresyon ve psikoz tanımlanmıştır.^[12,23,24] Çalışmamızdaki olguların hiçbirinde depresyon veya psikoz gelişmedi, fakat bir hastada ilacı bırakmasını gerektirecek düzeyde eksitasyon ve ajitasyon durumu görülürken, bir hastada hafif düzeyde ve geçici olarak apati ve motivasyon azlığı gözlemlendi. Sedasyon en sık görülen (%16) yan etki oldu. Elde titreme ise, daha önce yayınlanan çalışmalardan daha yüksek bir oranda, hastaların %12'sinde gözlemlendi.^[1,6] Diğer saptanan yan etkiler literatür ile benzerlik göstermiş ve yedinci ayda gözlenen kilo artışı dışındaki tüm yan etkiler tedavinin özellikle ilk üç ayında oluşup, ilaç dozunun azaltılmasını gerektirmesizin spontan olarak gerilemiştir.^[1,4]

Sonuç olarak, vigabatrinin hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilen, parsiyel nöbetlerde daha belirgin olmak üzere, jeneralize nöbetlerde ve Lennox-Gastaut sendromunda da etkili bir ilaç olduğu ve tedaviye dirençli epilepsili hastalar için bu ilacın bir umut olabileceği görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mumford JP, Cannon DJ. Vigabatrin. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 5:S25-8.
2. Jung MJ, Lippert B, Metcalf BW, et al. gamma-Vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid), a new selective irreversible inhibitor of GABA-T: effects on brain GABA metabolism in mice. *J Neurochem* 1977;29:797-802.
3. Frisk-Holmberg M, Kerth P, Meyer P. Effect of food on the absorption of vigabatrin. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27 Suppl 1:23S-25S.
4. Ben-Menachem E. Vigabatrin. *Epilepsia* 1995;36 Suppl 2:S95-104.
5. Rimmer EM, Richens A. Double-blind study of gamma-vinyl GABA in patients with refractory epilepsy. *Lancet* 1984;1:189-90.
6. Tartara A, Manni R, Galimberti CA, et al. Vigabatrin in the treatment of epilepsy: a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1986;27:717-23.
7. Browne TR, Mattson RH, Penry JK, et al. Multi-center long-term safety and efficacy study of vigabatrin for refractory complex partial seizures: an update. *Neurology* 1991;41:363-4.
8. Hammond EJ, Wilder BJ, Hurd RW. Eight year experience with vigabatrin: clinical neurophysiologic, neuropathologic studies. *Epilepsia* 1991;32 Suppl 1:S13.
9. de Bittencourt PR, Mazer S, Marcourakis T, et al. Vigabatrin: clinical evidence supporting rational polytherapy in management of uncontrolled seizures. *Epilepsia* 1994;35:373-80.
10. Proposal for revised clinical and electro-

- encephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
11. Ben-Menachem E, Persson LI, Schechter PJ, et al. The effect of different vigabatrin treatment regimens on CSF biochemistry and seizure control in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27 Suppl 1:79S-85S.
 12. Kalviainen R, Aikia M, Partanen J, et al. Randomized controlled pilot study of vigabatrin versus carbamazepine monotherapy in newly diagnosed patients with epilepsy: an interim report. *J Child Neurol* 1991;Suppl 2:S60-9.
 13. Grunewald RA, Thompson PJ, Corcoran R, et al. Effects of vigabatrin on partial seizures and cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1057-63.
 14. Ylinen A, Sivenius J, Pitkanen A, et al. Gamma-vinyl GABA (vigabatrin) in epilepsy: clinical, neurochemical, and neurophysiologic monitoring in epileptic patients. *Epilepsia* 1992;33:917-22.
 15. GABA (vigabatrin) in the therapy of Lennox-Gastaut syndrome: an open study. *Epilepsia* 1994;35:993-8.
 16. 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.
 17. Remy C, Beaumont D. Efficacy and safety of vigabatrin in the long-term treatment of refractory epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27 Suppl 1:125S-129S.
 18. Graham D. Neuropathology of vigabatrin. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27 Suppl 1:43S-45S.
 19. Sivenius J, Paljarvi L, Vapalahti M, et al. Vigabatrin (gamma-vinyl-GABA): neuropathologic evaluation in five patients. *Epilepsia* 1993;34:193-6.
 20. Cannon DJ, Butler WH, Mumford JP, Lewis PJ. Neuropathologic findings in patients receiving long-term vigabatrin therapy for chronic intractable epilepsy. *J Child Neurol* 1991;Suppl 2:S17-24.
 21. Krauss GL, Johnson MA, Miller NR. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. *Neurology* 1998;50:614-8.
 22. Lhatoo SD, Sander JW. Infantile spasms and vigabatrin. Visual field defects may be permanent. *BMJ* 1999;318:57.
 23. Vigabatrin and behaviour disturbances. *Lancet* 1990;335:605-6.
 24. Brodie MJ, McKee PJ. Vigabatrin and psychosis. *Lancet* 1990;335:1279.